Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

UNTERSUCHUNGEN ZUR INSULINEMPFINDLICHKEIT BEI NORMAL- UND ÜBERGEWICHTIGEN PROBANDEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HERBERT MECKE
aus Marburg/Lahn

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

UNTERSUCHUNGEN ZUR INSULINEMPFINDLICHKEIT BEI NORMAL- UND ÜBERGEWICHTIGEN PROBANDEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HERBERT MECKE
aus Marburg/Lahn

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 31. März 1978

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Dr. med. habil. L. Hausmann
Correferent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Inhaltsverzeichnis

A. E I N L E I T U N G S. 1

1. Hyperinsulinismus und herabgesetzte Empfindlichkeit des Gewebes auf Insulin S. 1

2. Fragestellung S. 4

B. M E T H O D I K

1. Patientengut S. 5
2. Methoden S. 6
   a. Blutzuckerbestimmung S. 6
   b. Plasmainsulinbestimmung S. 7
   c. Oraler Glucosetoleranztest S. 8
   d. Definition und Bestimmung des Resistenzwerts als Maß für die Empfindlichkeit des Körpergewebes auf Insulin S. 10
   e. Partielle Hemmung der endogenen Insulinsekretion S. 11
   f. Statistische Methoden S. 12

C. E R G E B N I S S E S. 15

1. Oraler Glucosebelastungstest bei Übergewichtigen, latenten normalgewichtigen Diabetikern und stoffwechselgesunden Probanden S. 15
   a. Blutzuckerspiegel nach oraler Belastung bei Übergewichtigen und bei latenten jugendlichen normalgewichtigen Diabetikern S. 15
   b. Plasmainsulinspiegel nach oraler Glucosebelastung bei Übergewichtigen und latenten jugendlichen normalgewichtigen Diabetikern S. 15
2. Empfindlichkeit des Körpergewebes auf Insulin bei stoffwechselgesunden Probanden, Übergewichtigen und latenten normalgewichtigen Diabetikern S. 16
   a. Blutzuckerniveaus während intravenöser Glucosezufuhr bei konstanten Plasmainsulinniveaus S. 16
   b. Plasmainsulinniveaus während partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion und konstanter Zufuhr exogenen Insulins und Glucose S. 17

c. Blutzucker- und Insulinspiegel nach partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion S.17

d. Vergleich von Empfindlichkeit des Körpergewebes auf Insulin und Größe der Blutzucker- und Insulinantwort unter oraler Glucosebelastung S.18

e. Vergleich von Empfindlichkeit des Körpergewebes auf Insulin und Grad der Übergewichtigkeit S.18

D. D I S K U S S I O N S.34

1. a. Messung der Empfindlichkeit des peripheren Gewebes auf Insulin S.34

b. Zur partiellen Hemmung der endogenen Insulinsekretion S.35

2. Plasmainsulinspiegel unter oraler Belastung S.36

a. Plasmainsulinspiegel bei Übergewichtigen S.36

b. Plasmainsulinspiegel bei latenten normalgewichtigen jugendlichen Diabetikern S.38

3. Empfindlichkeit des Körpergewebes auf Insulin bei stoffwechselgesunden Probanden, Übergewichtigen und latenten normalgewichtigen Diabetikern S.39

a. Plasmainsulinniveau während der Bestimmung des Resistenzwerts S.39

b. Blutzuckerniveaus nach partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion und konstanter Zufuhr exogenen Insulins und Glucose S.41

c. Vergleich der Empfindlichkeit des peripheren Gewebes auf Insulin mit dem Grad der Übergewichtigkeit und der Größe der Blutzucker- und Insulinantwort unter oraler Belastung S.44

4. Ursachen einer verminderten Empfindlichkeit des peripheren Gewebes auf Insulin S.47

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

Literaturverzeichnis

Verzeichnis der Tabellen:

1. Grenzen der Bewertung des oralen Glucosetoleranztests. S. 9

2. Vergleich von Resistenzwert mit Broca-Index und Insulin- und Glucosefläche unter oraler Glucosebelastung. S.19

3. Geschlecht, Alter und Größe, Gewicht und Broca-Index der einzelnen Patienten und Mittelwerte der Patientengruppen. S.20

4. Blutzucker- und Insulinkonzentrationen- und -Flächen unter oraler Glucosebelastung. S.21/22

5. Mittelwerte der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen und - Flächen unter oraler Glucosebelastung des Kontrollkollektivs, der Übergewichtigen und der latenten Diabetiker. S.23

6. Blutzucker- und Insulinniveaus bei partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion und konstanter Insulin- und Glucosezufuhr bei den einzelnen Patienten. S.24/25

7. Mittelwerte der Blutzucker- und Insulinniveaus des Kontrollkollektivs, der Übergewichtigen und der latenten Diabetiker bei partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion und konstanter Glucose- und Insulinzufuhr. S.26

8. Blutzucker- und Plasmainsulinkonzentrationen während partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion. S.26

9. Plasmainsulinkonzentrationen im oGTT verschiedener Kollektive, veröffentlicht von anderen Untersuchern. S.37

10. Plasmainsulinniveaus während partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion und gleichzeitiger konstanter Zufuhr von 50 bzw. 80 mE/min exogenen Insulins. S.40

11. Resistenzwerte, Alter und Broca-Indices bzw. rel. weights von verschiedenen Kollektiven, veröffentlicht von anderen Untersuchern. S.42

12. Korrelationskoeffizienten beim Vergleich von Resistenzwert mit Glucose- und Insulinflächen im oGTT, veröffentlicht von anderen Untersuchern. S.45

Verzeichnis der Abbildungen

1. Schema der Insulinbestimmung. S. 8

2. Blutzucker- und Plasmainsulinspiegel im oGTT. S. 27

3. Glucose- und Insulinflächen im oGTT. S. 28

4. Blutzucker- und Insulinniveaus bei Stoffwechselgesunden, Übergewichtigen und latenten normalgewichtigen Diabetikern bei partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion und konstanter Insulin- und Glucosezufuhr. S. 29

5. Blutzuckerniveaus (Resistenzwerte) der einzelnen Patienten. S. 30

6. Korrelationskoeffizient, Regressionsgerade und Signifikanzniveau beim Vergleich von Resistenzwert mit Glucose- und Insulinflächen im oGTT für die stoffwechselgesunden Probanden und die Übergewichtigen. S. 31

7. Korrelationskoeffizient, Regressionsgerade und Signifikanzniveau beim Vergleich von Resistenzwert und Broca-Index für die stoffwechselgesunden Probanden und die Übergewichtigen. S. 32

8. Blutzucker- und Plasmainsulinkonzentrationen während partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion. S. 33

Verzeichnis der Abkürzungen

BZ	: Blutzucker
IMI	: immunologisch meßbares Insulin
ΔBZ	: Glucosefläche im oralen Glucosetoleranztest
ΔIMI	: Insulinfläche im oralen Glucosetoleranztest
oGTT	: oraler Glucosetoleranztest
KG	: Körpergewicht

A. E I N L E I T U N G

1. Hyperinsulinismus und herabgesetzte Empfindlichkeit des Gewebes auf Insulin.

Bis vor wenigen Jahren wurden die Symptome der Diabeteserkrankung allein dem Unvermögen des Pancreas zugeschrieben, genügend Insulin zu produzieren. Erst die Veröffentlichungen von YALOW und BERSON im Jahre 1963 (62) lenkten die Diabetesforschung in eine neue Richtung. Die Messungen von YALOW und BERSON mit ihrer neu entwickelten Methode der radioimmunologischen Insulinbestimmung zeigten, daß viele Diabetiker auf eine Glucosebelastung mit einer Hyperglykämie trotz einer gegenüber Stoffwechselgesunden erhöhten Insulinantwort reagierten. Diese Ergebnisse stellten die Ansicht, daß die Ursache der Diabeteserkrankung allein auf einem Insulinmangel beruhe, zum ersten Mal in Zweifel. In den folgenden Jahren wurde die Dynamik und das Ausmaß der Insulinsekretion bei Diabetikern und Übergewichtigen ausführlich untersucht und beschrieben. Danach weisen Übergewichtige (4, 14, 25, 29, 34, 44, 45, 57) erhöhte Nüchterninsulinwerte auf und reagieren auf eine Glucosebelastung mit erhöhten Insulinspiegeln. Ein Teil der latenten Diabetiker hat zwar gleiche Nüchterninsulinwerte wie Stoffwechselgesunde, weist jedoch nach einer Glucosebelastung ebenfalls erhöhte Insulinspiegel auf (10, 12, 44, 51, 52, 57). Da die meisten Übergewichtigen durch die gesteigerte Insulinsekretion bei einer Glucosebelastung normale Blutzuckerwerte erreichen, scheint die Ursache der gesteigerten Insulinsekretion in einem kompensatorischen Mechanismus zum Ausgleich einer verminderten Empfindlichkeit des Muskel- und Fettgewebes zu liegen. Dieses verminderte Ansprechen des Muskel- und Fettgewebes auf Insulin wird als periphere Insulinresistenz bezeichnet und ist streng zu unterscheiden von der Insulinresistenz auf Grund zirkulierender Anti-Insulin-Antikörper, die nach längerer Behandlung insulinpflichtiger Diabetiker auftritt.

Der Nachweis einer verminderten Empfindlichkeit des Glucose aufnehmenden Gewebes bei Diabetikern durch orale Glucosetoleranzteste (10, 12) oder Glucosedauerinfusionen (35, 50) wurde dadurch erschwert, daß die Patienten auf die Glucosebelastung wie die Übergewichtigen mit unterschiedlich erhöhten Insulin-, zusätzlich aber auch mit pathologisch erhöhten Blutzuckerspiegeln antworteten.
So interpretierten einige Autoren die erhöhten Insulinspiegel von Diabetikern, bezogen auf deren pathologisch erhöhten Blutzuckerspiegel (44, 57) bzw. auf deren Nüchterninsulinwert (4), als relativen Insulinmangel und als Folge einer Störung der Dynamik der Insulinsekretion, die zum Bild der diabetischen Stoffwechsellage führt.

Die Disposition zur diabetischen Stoffwechsellage wird durch multifaktorelle genetische Mechanismen vererbt. Ob und zu welchem Zeitpunkt es zur klinischen Manifestation kommt, hängt aber auch von den Ausbruch der Krankheit begünstigenden Faktoren ab, wie Adipositas, Gravidität, Infektionskrankheiten. Ebenso wird der Charakter der klinischen Manifestation, Typ des latenten Diabetikers mit Hyperinsulinismus, Typ des Erwachsenen-Diabetikers mit verzögertem Anstieg der Insulinspiegel auf Belastung oder Typ des Insulinmangeldiabetes genetisch mitbestimmt. Ob der Typ des latenten Diabetes mellitus mit Hyperinsulinismus in einen manifesten Diabetes übergeht, ist noch umstritten (23).

Zur Klärung des Problems, ob bei dem Teil der Diabetiker, die einen Hyperinsulinismus oder zumindest erhöhte Insulinspiegel auf Belastung aufweisen, auch eine Insulinresistenz vorliegt, halfen die 1967 erschienenen Arbeiten von PORTE Jr. (46, 47), die nachwiesen, daß sich durch α Rezeptorenstimulation und ß Rezeptorenblockade die endogene Insulinsekretion auch unter Glucosebelastung bis auf eine persistierende Basalsekretion unterdrücken läßt. REAVEN u. Mitarb.

entwickelten daraufhin einen Test (17, 18, 58), bei dem die endogene Insulinsekretion unterdrückt und durch Zufuhr gleicher Mengen exogenen Insulins bei allen Versuchspersonen gleiche Plasmainsulinspiegel erreicht werden. Die Höhe des Blutzuckerspiegels bei Zufuhr gleicher Mengen Glucose ist damit nur noch von der Wirksamkeit des Insulins auf das Glucose aufnehmende Gewebe abhängig.
REAVEN konnte damit bei latenten Erwachsenen-Diabetikern ohne Nüchternhyperglykämie eine verminderte Ansprechbarkeit des peripheren Gewebes auf Insulin mit als Ursache der Hyperglykämie bei Glucosebelastung nachweisen (18, 58). Bei Erwachsenen-Diabetikern mit Nüchternhyperglykämie scheint dagegen eine Insulinresistenz und ein relativer Insulinmangel Ursache der pathologisch erhöhten Blutzuckerwerte zu sein (17, 52). Weiterhin konnte er zeigen, daß bei Übergewichtigen Gewichtsreduktion von einer Verminderung der Insulinresistenz und Verbesserung der oralen Glucosetoleranz begleitet wird (42). Neben Übergewichtigkeit sind noch einige weitere Faktoren bekannt, die mit einem Hyperinsulinismus und mit einer Erhöhung der peripheren Insulinresistenz einhergehen, Schwangerschaft (59), Behandlung mit Kontrazeptiva (24, 64), oder Glucocorticoiden (43), und experimentell erhöhte STH Spiegel (60) bzw. Akromegalie (5, 33, 36).

Während bei Schwangeren, Akromegalen und bei Behandlung mit Kontrazeptiva oder Glucocorticoiden die erhöhte Insulinsekretion auf erhöhtem Plasmaspiegel insulinantagonistisch wirksamer Hormone beruht, ist beim Übergewichtigen die Sensibilität des Fett- und Muskelgewebes gegen Insulin herabgesetzt (48, 54).

Die Abnahme der Sensibilität der Fettzellen korreliert mit deren Größe (54) und scheint seine Ursache in einer Verminderung der Insulinrezeptorenzahlen zu haben (3). Ähnliche Veränderungen der Insulinbindungsfähigkeit sind auch von Lymphocyten normalgewichtiger Diabetiker beschrieben worden (2,40).

2. Fragestellung

Bisher wurde eine Insulinresistenz lediglich bei Übergewichtigen und bei einem Teil der Erwachsenen-Diabetiker mit und ohne Nüchternhyperglykämie nachgewiesen (17, 18, 42, 58). Es erscheint uns deshalb sinnvoll, den von REAVEN entwickelten Test bei weiteren Personengruppen anzuwenden und folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie verhalten sich die Plasmainsulinspiegel jugendlicher normalgewichtiger latenter Diabetiker nüchtern und während eines oralen Glucosetoleranztests ?

2. Ist eine erhöhte Insulinresistenz bei übergewichtigen Personen nachweisbar ?

3. Ist bei latenten normalgewichtigen jugendlichen Diabetikern eine erhöhte Insulinresistenz nachweisbar?

4. Besteht bei den untersuchten Probanden eine Korrelation zwischen dem Grad der Insulinresistenz und der Größe der Blutzucker- und Insulinantwort auf eine orale Glucosebelastung?

5. Besteht bei den untersuchten Probanden eine Korrelation zwischen dem Grad der Übergewichtigkeit und dem Grad der Insulinresistenz?

6. Ist die verringerte Empfindlichkeit auf Insulin des peripheren Körpergewebes, die bei Übergewichtigen und einem Teil der latenten normalgewichtigen Diabetiker auftritt, auf gleiche Ursachen zurückzuführen?

B METHODIK

1. Patientengut

Einzelwerte s. Tab. 3

Insgesamt wurden 23 Patienten, 18 Männer und 5 Frauen, der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg untersucht. Keiner der Patienten war vorher mit Insulin behandelt worden, keiner wies eine Lebererkrankung auf oder nahm zum Zeitpunkt der Teste Medikamente, die den Kohlenhydratstoffwechsel hätten beeinträchtigen können. Das Alter der Patienten schwankte zwischen 17 und 47 Jahren.
Der Grad der Über- oder Untergewichtigkeit der Probanden wurde nach dem Broca-Index berechnet. Der Broca-Index gibt einen ungefähren Anhalt für das Normalgewicht eines Patienten und ist definiert als:

Körpergewicht in kg = Größe in cm minus 100.

Die Versuchspersonen wurden nach ihrem Broca-Index in Übergewichtige, Broca-Index 111 - 140 % (5 Männer) und Normalgewichtige, Broca-Index < 105 % (13 Männer und 5 Frauen) unterteilt. Bei allen Patienten mit Ausnahme Nr. 1 wurde ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt und Blutzucker- und Plasmainsulinwerte während des Tests bestimmt. Die normalgewichtigen Probanden wurden auf Grund ihrer Blutzucker- und Plasmainsulinwerte in Stoffwechselgesunde (10 Personen) als Kontrollkollektiv und in Diabetiker, die als latent zu bezeichnen waren, unterteilt. Patientin Nr. 1 wurde ohne oralen Glucosetoleranztest in die Kontrollgruppe eingeteilt, da sie keinerlei Hinweis auf eine diabetische Stoffwechsellage zeigte. Bei keinem der Übergewichtigen oder der stoffwechselgesunden Personen war eine familiäre Diabetesbelastung zu erfragen gewesen.
Die normalgewichtigen Patienten mit pathologischem Ausfall des oralen Glucosetoleranztests werden im folgenden als jugendliche Patienten mit latenter diabetischer Stoffwechsellage bezeichnet.

Bei der Gruppe der Übergewichtigen haben wir auf eine Unterscheidung zwischen milden latenten Diabetikern und stoffwechselgesunden Probanden verzichtet.

2. Methoden

a. Blutzuckerbestimmung

Der Blutzucker wurde enzymatisch nach der GOD-Perid Methode bestimmt.

Prinzip:

Das Prinzip der enzymatischen Blutzuckerbestimmung nach der GOD-Perid Methode (55, 56, 61) ist die Oxydation der Glucose durch das nahezu ß-D-Glucose spezifische Enzym Glucose-Oxydase zu Glucononlacton, das in wäßriger Lösung in Gluconsäure übergeht. Unter dem Einfluß des Enzyms Peroxydase oxydiert das dabei entstehende Wasserstoffperoxid die Substanz 2,2' Azino-di(3 äthyl-benzthiazolinsulfonsäure-(6) diammoniumsalz (ABTS) zu einer grüngefärbten Verbindung. Die Intensität der Färbung ist proportional der Glucosekonzentration der Probe und wird photometrisch gemessen.

Durchführung:

Zur Blutzuckerbestimmung wurde enteiweißtes Blut verwendet. Dazu wurden 0,1 ml Blut sofort nach Entnahme aus der Cubitalvene 1 ml Uranylacetat * zugesetzt, gut durchgeschüttelt und anschließend zentrifugiert. Die weitere Bearbeitung des enteiweißten Überstandes erfolgte im Autoanalyzer. Die Höhe der Blutzuckerkonzentration der Probe konnte an der Extinktion abgelesen werden.

---

*Urac^{R}, Enteiweißungsmittel der Fa. Boehringer, Mannheim.

b. Plasmainsulinbestimmung

Das Plasmainsulin wurde radioimmunologisch nach der Doppel-Antikörper-Methode nach HALES und RANDLE (22, 37) bestimmt.

Prinzip:
Insulin aus dem Patientenplasma und mit radioaktivem Jod-125 markiertes Insulin konkurrieren um die Bindung an einem spezifischen Insulinbindungsreagenz (IBR). Das Insulinbindungsreagenz besteht aus Anti-Insulin-Antikörpern und einem zweiten präzipitierenden Antikörper. Plasmainsulin und radioaktiv markiertes Insulin lagern sich am IBR an, der Komplex fällt aus und kann durch Zentrifugieren oder durch Filtration vom freien Insulin getrennt werden. Das Verhältnis von gebundenem Plasmainsulin zu gebundenem radioaktiv markiertem Insulin ist abhängig von deren Konzentrationen im Ansatz. Die Konzentrationen des IBR und des I-125 Insulins werden konstant gehalten. Je größer nun die Konzentration des Plasmainsulins im Ansatz ist, desto geringer ist die Bindung des Jod-125 Insulins an das IBR und umgekehrt. Die Aktivität des Präzipitates wird im Counter gemessen. Anhand der gezählten Counts pro Sekunde kann die Plasmainsulinkonzentration der Probe an einer Standardkurve, die durch Messung bekannter Plasmainsulinkonzentrationen aufgestellt wurde, abgelesen werden. Die Standardkurve muß für jeden Ansatz neu aufgestellt werden.
Die Durchführung erfolgte mit einem herkömmlichen Insulin Jod-125 Bindungsreagenz.*

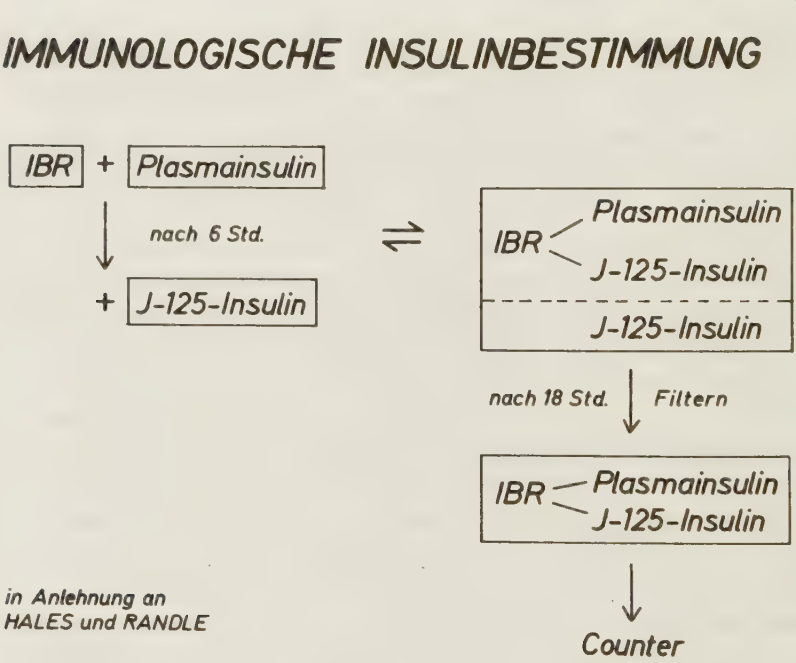
Gewinnung des Blutplasmas:
Bei den Blutentnahmen zur Bestimmung des Blutzuckers wurde Blut zur Bestimmung des Plasmainsulins mit entnommen. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde das Blut 10 Minuten bei 3500 U/min zentrifugiert und als Plasma bis zur Verwendung

---

* Insulin RIA (Radioimmunoassay) kit des Radiochemical Centre Amersham, Buckinhamshire, England

bei -20°C in Eppendorf Reagiergefäßen aufbewahrt.

Abb. 1 Schema der Insulinbestimmung



c. Oraler Glucosetoleranztest

Der orale Glucosetoleranztest wurde mit 100 g Glucose durchgeführt. Die Patienten, soweit sie nicht stationär aufgenommen waren, wurden angehalten, sich 3 Tage vor dem Test kohlenhydratreich (mindestens 250 g Kohlenhydrate pro die) zu ernähren. Am Morgen des 4. Tages wurde den Patienten nach 12 stündigem Fasten 100 g Glucose in 400 ml Flüssig-

keit* verabreicht. Venöse Blutentnahmen erfolgten nüchtern und 30, 60, 120 und 180 Minuten nach Einnahme der Glucose. Plasmainsulin und Blutzuckerwerte wurden bei jeder Probe bestimmt.

Zeit	Bewertung		
	normal	fraglich pathologisch	pathologisch
	BZ ≤	BZ =	BZ ≥
0	100	101-110	111
1 h	160	161-180	181
2 h	120	121-140	141
3 h	100	101-110	111

Tab. 1 Grenzen für die Bewertung des oralen Glucosetoleranztests, Blutzuckerwerte in mg/100 ml.

Keiner der untersuchten Patienten wies eine Nüchternhyperglykämie auf. Bei den Patienten, die im Verlauf des Tests ein- oder mehrmals die Grenze der pathologischen Blutzuckerwerte überschritten, wurde eine latente diabetische Stoffwechsellage angenommen. Außerdem erschien es uns sinnvoll, die Patienten Nr. 11 und 13 auf Grund ihrer stark erhöhten Plasmainsulinspiegel während des oralen Glucosetoleranztests in die Gruppe der latenten Diabetiker einzuordnen, obwohl ihre Blutzuckerwerte normal ausfielen. Während kein Patient der Kontrollgruppe während der Glucosebelastung einen Plasmainsulinspiegel von mehr als 86uE/ml erreichte, lagen die Maxima dieser beiden bei 160 bzw. 163 uE/ml, und während bei den stoffwechselgesunden Probanden der höchste gemessene Insulinspiegel nach 3 Std. 28,5 uE/ml betrug, lag der der Patienten Nr. 11 und 13 bei 51 bzw. 72 uE/ml.

* Dextro OGT der Fa. Maizena

d. Definition und Bestimmung des Resistenzwerts als Maß für die Empfindlichkeit des Körpergewebes auf Insulin

Als Resistenzwert wird die Höhe des Blutzuckerniveaus während des im folgenden beschriebenen Tests bezeichnet.

Prinzip:
Das Prinzip des Versuchs besteht darin, daß durch Unterdrückung der endogenen Insulinsekretion und durch gleichzeitige Zufuhr exogenen Insulins bei allen Versuchspersonen nahezu gleiche Plasmainsulinspiegel erreicht werden. Die Höhe der Blutzuckerspiegel während einer Glucoseinfusion gibt dann einen direkten Hinweis auf die Ansprechbarkeit des peripheren Gewebes auf Insulin.
Dazu wird den Versuchspersonen Adrenalin, Propanolol, Insulin und Glucose über einen Zeitraum von 150min. in konstanten Mengen pro Minute infundiert. Durch das zugeführte Adrenalin und Propanolol wird die endogene Insulinsekretion gehemmt (26, 46, 47). Durch die konstante Zufuhr und gleichzeitigen Abbau bzw. Aufnahme im Gewebe von Insulin und Glucose stellen sich für beide Substanzen Fließgleichgewichte im Blut ein, deren Höhen anhand von Blutentnahmen bestimmt werden. Je höher das Blutzuckerniveau während des Tests ist, desto geringer ist die Empfindlichkeit des peripheren Gewebes auf Insulin und umgekehrt. Die Plasmainsulinspiegel werden zur Kontrolle mitbestimmt.

Durchführung des Tests:
Der Test wurde wie der orale Glucosetoleranztest nach dreitägiger kohlenhydratreicher Ernährung mit mindestens 250 g Kohlenhydraten pro die morgens nach 12 stündigem Fasten durchgeführt. Die Patienten wurden gewogen, Blutdruck und Puls wurden gemessen und ein EKG angefertigt, um Herz-Kreislauferkrankungen auszuschließen. Danach wurde den Patienten 5 mg des ß-Blockers Propanolol* langsam in die Cubitalvene

*Dociton^{R} der ICI Pharma Arzneimittelwerk Plankstedt

injiziert und anschließend über 150 Minuten 6 mg/kg Körpergewicht min Glucose, 6 ug/min Adrenalin**, 0,08 mg/min Propanolol* und 50 mE/min Insulin*** in die Cubitalvene infundiert. Dazu wurde aus einer Infusionsflasche der Kliniksapotheke mit 5% iger Glucose körpergewichtsabhängig eine bestimmte Menge 5% iger Glucose durch 50% ige Glucose ersetzt und 0,19 ml Actrapid^{R}, 12 ml Dociton^{R} und 0,9 ml Suprarenin^{R} zugesetzt. Die infundierte Flüssigkeitsmenge betrug damit bei allen Patienten etwa 500 ml. Der konstante Zufluß über 150 Minuten wurde durch einen Infusomaten^{+} geregelt. Während der letzten 60 Minuten wurde alle 10 bzw. 20 Minuten Blut aus der Cubitalvene des anderen Armes zur Bestimmung von Blutzucker-und Plasmainsulinspiegeln entnommen.
Blutdruck und Pulsfrequenz wurden zur Kreislaufkontrolle in regelmäßigen Abständen gemessen.

e. Partielle Hemmung der endogenen Insulinsekretion.
Während dieses Tests zum Nachweis der partiellen Hemmung der endogenen Insulinsekretion wurden dem Probanden über 195 Minuten Adrenalin, Propanolol und Glucose zugeführt. Während der letzten 150 Minuten wurde zusätzlich Insulin infundiert. Blutzucker-und Plasmainsulinkonzentrationen wurden in 15 bzw. 30 minütigen Abständen bestimmt.
Die Vorbereitungen mit 3 tägiger kohlenhydratreicher Kost vor Beginn des Tests waren die gleichen wie beim oralen Glucosetoleranztest und bei der Bestimmung des Resistenzwertes. Nach 12 stündigem Fasten wurde der Testperson 5 mg Propanolol in die Cubitalvene injiziert und anschließend 6 mg/kg Körpergewicht min Glucose, 6 ug/min Adrenalin und 0,08 mg/min Propanolol infundiert. Mit Ausnahme von exogenem Insulin wurden der Versuchsperson also die gleichen Substanzen in gleichen Konzentrationen wie zur Bestimmung des Resistenz-

---

* Dociton der ICI Pharma, Arzneimittelwerk Plankstedt
** Suprarenin der Hoechst AG, Frankfurt/Main
*** Actrapid der Novo Industrie GmbH Pharmazeutika, Mainz
\+ Infusomat der Fa. B. Braun, Melsungen, Typ 870202

werts zugeführt. Die Herstellung der Infusion und die Regelung des konstanten Zuflusses erfolgte wie bereits beschrieben. Blutentnahmen zur Bestimmung von Blutzucker-und Plasmainsulinspiegeln erfolgten vor Beginn des Tests, nach 15, 30 und 45 Minuten aus der Cubitalvene des anderen Armes. Nach der letzten Blutentnahme wurde die Infusion ausgetauscht und Glucose, Adrenalin, Propanolol und Insulin in den gleichen Mengen pro Minute wie während des Tests zur Bestimmung des Resistenzwerts infundiert. Blutentnahmen erfolgten alle 15 bzw. 30 Minuten aus der Cubitalvene des anderen Armes.

f. Statistische Methoden (44)

Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardabweichungen des arithmetischen Mittels wurden nach folgenden Formeln berechnet.

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n-1}}$$

x = Meßwert
n = Anzahl der Meßwerte
$\bar{x}$ = Mittelwert
SD = Standardabweichung

$$SEM = \sqrt{\frac{SD^2}{n}}$$

SEM = Standardabweichung des arithmetischen Mittels

Zum Vergleich der Mittelwerte wurde der t-Test für unabhängige Stichproben für homogene bzw. heterogene Varianzen verwendet.
Formel des t-Tests für homogene Varianzen:

$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)\, SD_1^2 + (n_2 - 1)\, SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left[\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right]}}$$

$V = n_1 + n_2 - 2$

V = Anzahl der Freiheitsgrade

Formel des t-Tests für heterogene Varianzen

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{SD_1^2}{n_1} + \frac{SD_2^2}{n_2}}}$$

$$V = \frac{n_1 + n_2 - 2}{2}$$

V = Anzahl der Freiheitsgrade.

Significanz liegt vor, wenn:

$p^{*} \leq 0{,}05$, $\alpha \leq 5\%$
$p^{**} \leq 0{,}01$, $\alpha \leq 1\%$
$p^{***} \leq 0{,}001$, $\alpha \leq 0{,}1\%$

Heterogene Varianz liegt vor, wenn die beiden Varianzen stärker voneinander abweichen als es einer 1% Irrtumswahrscheinlichkeit entspricht, sonst spricht man von homogener Varianz. Zur Prüfung wurde der F-Test verwendet.

$$F = \frac{SD_1^2}{SD_2^2}$$

$V_1 = n_1 - 1$
$V_2 = n_2 - 1$

$V_{1,2}$ = Anzahl der Freiheitsgrade

Der Korrelationskoeffizient r wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$r = \frac{\sum xy - \frac{1}{n}(\sum x)(\sum y)}{\sqrt{\left[\sum x^2 - \frac{1}{n}(\sum x)^2\right]\left[\sum y^2 - \frac{1}{n}(\sum y)^2\right]}}$$

Die Regressionsgerade $y = bx + a$ wurde nach folgenden Formeln bestimmt:

$$b = \frac{\sum xy - \frac{1}{n}(\sum x)(\sum y)}{\sum x^2 - \frac{1}{n}(\sum x)^2}$$

$$a = \frac{\sum y - b\sum x}{n}$$

t-Teste, Korrelationskoeffizienten, Regressionsgeraden und zugehörige Significanzniveaux wurden vom Rechenzentrum der Universität Marburg berechnet.

C. E R G E B N I S S E

1. Oraler Glucosebelastungstest bei Übergewichtigen, latenten jugendlichen normalgewichtigen Diabetikern und stoffwechselgesunden Probanden.

a. Blutzuckerspiegel nach oraler Belastung bei Übergewichtigen und bei latenten jugendlichen normalgewichtigen Diabetikern.

S. Tab. 5 S. Abb. 2 und 3
Einzelwerte : S. Tab. 4

Bei den Übergewichtigen unterschied sich nur der Blutzuckerwert nach 180 Minuten ($\alpha = 1{,}48$) von dem der Kontrollgruppe. Patient Nr. 20 reagierte auf die Glucosebelastung nach 120 und 180 Minuten mit pathologischen Blutzuckerwerten. Die Blutzuckerwerte der latenten Diabetiker waren während des Tests außer dem Nüchternwert zu allen Zeiten significant gegenüber denen der Kontrollgruppe erhöht, hochsignificant nach 180 Minuten ($\alpha = 0{,}03$). Die Fläche unter der Blutzuckerkurve, berechnet aus den Einzelwerten und den dazugehörigen Zeitpunkten war bei den Diabetikern am größten.

b. Plasmainsulinspiegel nach oraler Glucosebelastung bei Übergewichtigen und latenten jugendlichen normalgewichtigen Diabetikern

s. Tab. 5, s. Abb. 2 und 3
Einzelwerte s. Tab. 4

Die Plasmainsulinwerte während der Glucosebelastung und auch im Nüchternzustand waren bei den Übergewichtigen gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Am deutlichsten zeigte dies wieder der Wert nach 180 Minuten ($\alpha = 0{,}00$). Entsprechend war auch die Fläche unter der Insulinkurve als Maß für die Gesamtinsulinausschüttung während des Tests significant erhöht.

Auch bei den latenten Diabetikern lagen die Plasmainsulinspiegel zu allen Zeiten des Tests einschließlich im Nüchternzustand significant über denen der Kontrollgruppe. Das Maximum der Insulinsekretion war bei den Übergewichtigen und latenten Diabetikern etwa gleich, trat jedoch bei letzteren verspätet auf, erst nach 60 min gegenüber 30 min bei den beiden anderen Gruppen. Weiterhin erfolgte ein verzögerter Abfall der Insulinspiegel. Nach 180 min waren sie noch 3 1/2 mal so hoch wie im Nüchternzustand. Die Fläche unter der Insulinkurve, berechnet aus den Einzelwerten und den dazugehörigen Zeitpunkten war, wie auch die Fläche unter der Glucosekurve, bei dieser Gruppe am größten.

2. Empfindlichkeit des Körpergewebes auf Insulin bei stoffwechselgesunden Probanden, bei Übergewichtigen und bei latenten normalgewichtigen Diabetikern.

a) Blutzuckerniveaus (Resistenzwerte) während intravenöser Glucosezufuhr bei konstanten Plasmainsulinniveaus.
S. Tab. 7, s. Abb. 4.
Einzelwerte s. Tab. 6, s. Abb. 5

Die Blutzuckerwerte der Patienten während der letzten 60 Minuten anhand von 3 bis 6 venösen Blutentnahmen bestimmt, zeigen, daß sich durch den konstanten Zufluß und durch konstante Aufnahme im Gewebe ein Zustand des Fließgleichgewichts eingestellt hat und ein über die letzten 60 Minuten nahezu gleichbleibendes Blutzuckerniveau bei jedem Patienten erreicht wurde. Die Höhe des Blutzuckerniveaus schwankt auch innerhalb der einzelnen Gruppen beträchtlich. Die geringste Schwankungsbreite tritt innerhalb der Kontrollgruppe auf. Die Blutzuckerniveaus liegen hier zwischen 40,3 und 90,6 mg/100 ml gegenüber 81,8 und 243,0 mg/100 ml bei den latenten Diabetikern und 77,6 und 313,1 mg/100 ml bei den Übergewichtigen. Nur jeweils ein Patient der Übergewichtigen und latenten Diabetiker weist einen Resistenzwert im Bereich der stoffwechselgesunden Probanden auf.

Entsprechend unterscheiden sich beim Vergleich der Mittelwerte der drei Gruppen die der latenten Diabetiker hochsignificant von denen der Kontrollgruppe (α=0,08), der Mittelwert der Blutzuckerniveaux der Übergewichtigen ist zwar noch höher als der der latenten Diabetiker (217,7 gegenüber 166,0 mg/100 ml), die Significanz ist jedoch nicht so stark ausgeprägt (α= 0,49). Den höchsten Resistenzwert hatte Patient Nr. 20, der neben seiner Übergewichtigkeit zu zwei Zeitpunkten des oralen Glucosetoleranztests pathologische Blutzuckerwerte aufgewiesen hatte.

b. Plasmainsulinniveaus während partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion und konstanter Zufuhr exogenen Insulins und Glucose.

s. Tab. 7, s. Abb. 4
Einzelwerte s. Tab. 6

Die Plasmainsulinspiegel der Patienten während der letzten 60 Minuten des Tests anhand von 3 bis 6 Blutentnahmen bestimmt, zeigen, daß sich nach etwa 100 Minuten konstanten Zuflusses von exogenem Insulin ein Fließgleichgewicht eingestellt hat und ein konstanter Plasmainsulinspiegel bei jedem einzelnen Patienten erreicht wurde.
Die Plasmainsulinniveaus der einzelnen Patienten schwanken zwischen 42,9uE/ml und 76,4uE/ml, der Vergleich der Mittelwerte der Plasmainsulinniveaux der drei Gruppen zeigt jedoch keine significanten Unterschiede.

c. Blutzucker- und Insulinspiegel nach partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion.

s. Tab. 8, s. Abb. 8

Der Test wurde an Patient Nr. 8 der Kontrollgruppe durchgeführt. Die graphische Darstellung der Insulin- und Blutzuckerspiegel zeigt, daß in den ersten 45 Minuten, in denen kein Insulin, aber die anderen Substanzen in gleichen Kon-

zentrationen wie während des Tests zur Bestimmung des Resistenzwerts zugeführt wurden, die Blutzuckerkonzentrationen stetig anstiegen, bis sie gegen Ende der 45 Minuten den Wert von 292 mg/100 ml erreichten. Trotz dieser gegenüber dem Nüchternzustand 3 1/2 fach erhöhten Blutzuckerkonzentration erfolgte kein Anstieg, sondern ein leichter Abfall des Plasmainsulinspiegels. Nachdem die Infusion ausgetauscht worden war und nun zusätzlich zu Glucose, Adrenalin und Propanolol auch Insulin in den Konzentrationen wie zur Bestimmung des Resistenzwerts zugeführt wurde, stieg der Plasmainsulinspiegel steil an und pendelte sich nach 40 Minuten auf einem Niveau von 64 uE/ml ein. Mit dem Anstieg des Insulinspiegels fiel die Blutzuckerkonzentration stetig ab.

d. Vergleich von Empfindlichkeit des Körpergewebes auf Insulin und Größe der Blutzucker- und Insulinantwort unter oraler Glucosebelastung.
s. Tab. 2, s. Abb. 6

Die Resistenzwerte wurden 1. für die Kontrollgruppe und die Übergewichtigen und 2. für alle untersuchten Patienten einschließlich der latenten normalgewichtigen Diabetiker mit den Flächen unter den Insulin- und Glucosekurven im oralen Glucosetoleranztest verglichen. Die Korrelationskoeffizienten wurden berechnet und die Regressionsgeraden bestimmt. Für alle Vergleiche wurden positive significante Korrelationen gefunden, die bei Einbeziehung der latenten normalgewichtigen Diabetiker weniger ausgeprägt waren.

e. Vergleich von Empfindlichkeit des Körpergewichtes auf Insulin und Grad der Übergewichtigkeit.
s. Tab. 2, s. Abb. 7

Die Korrelationskoeffizienten und Regressionsgeraden für den Vergleich von Resistenzwert und Broca-Index wurden wieder 1. für die stoffwechselgesunden Probanden und die Übergewichtigen und 2. für alle untersuchten Patienten ein-

schließlich der latenten normalgewichtigen Diabetiker bestimmt. Für beide Vergleiche fanden wir positive significante Korrelationen.

Gruppen	n	Broca-Index	n	Δ Insulin	n	Δ Glucose
Kontroll.	15	r = 0,72	13	r = 0,79	13	r = 0,84
Übergew.		α = 0,23		α = 0,14		α = 0,03
Kontroll.	23	r = 0,53	21	r = 0,51	21	r = 0,55
Übergw.		α = 0,94		α = 1,77		α = 1,00
lat.Diab.						

Tab. 2 Vergleich von Resistenzwert mit Broca-Index, Insulin- und Glucosefläche im oGTT für verschiedene Patientengruppen.

Gruppe	Nr.	Geschl.	Alter	Größe/cm	Gewicht/kg	Broca-Index /%
	1	f	29	170	52	74
	2	m	23	183	64	77
	3	m	25	186	69	80
Kon-	4	f	22	166	55	83
troll-	5	f	24	160	51	85
gruppe	6	m	23	173	64	88
	7	m	25	171	63	89
	8	m	24	176	70	92
	9	m	42	178	78	100
	10	m	27	171	74	104
Mittelwerte ± SD				26,4±5,8	173,4±7,7	64,1±9,3	87,2±9,6
	11	m	17	176	56	74
	12	m	20	180	68	85
laten-	13	f	37	175	64	85
te	14	m	14	160	52	87
Diabe-	15	f	18	158	51	88
tiker	16	m	22	183	80	96
	17	m	35	179	76	96
	18	m	28	174	74	100
Mittelwerte ± SD				23,9±8,6	173,1±9,2	65,2±11,2	88,9±8,3 (α=70,11)
	19	m	47	167	75	112
Über-	20	m	34	175	84	112
ge-	21	m	18	175	85	113
wich-	22	m	31	165	82	126
tige	23	m	26	177	105	136
Mittelwerte ± SD				31,2±10,7	171,8±5,4	86,2±11,2**	119,8±10,8*** (α=0,00)

Tab. 3 Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Broca-Index der einzelnen Patienten und Mittelwerte der Patientengruppen.

Gruppe	Nr.	Blutzucker mg/100 ml 0'	30'	60'	120'	180'	ΔBZ/ mg min dl^{-1}	Insulin uE/ml 0'	30'	60'	120'	180'	ΔIRI/ uE min ml^{-1}
	1												
	2	78	142	144	55	48	16650	16,0	54,0	85,0	59,5	28,5	10110,0
	3	75	135	98	63	60	15165	2,5	62,5	62,5	26,5	12,0	6675,0
Kontroll-	4	80	112	85	70	63	14475	16,5	86,5	72,0	42,0	28,0	9442,5
kollek-	5	68	78	78	70	54	12690	18,0	55,5	49,5	38,5	25,5	7237,5
tiv	6	85	.	82	55	55	.	17,0	.	54	33,0	14,0	.
	7	75	68	58	56	28	8925	13,5	72,5	59,0	36,0	19,0	7762,5
	8	70	96	78	63	70	13320	6,0	35,0	26,0	18,0	8,5	3645,0
	9	65	105	84	84	68	14985	17,5	81,0	69,0	85,0	18,5	11452,5
	10	64	130	118	93	27	16560	12,5	74,5	62,5	41,5	18,0	8265,0
	11	75	147	96	82	67	18785	18,5	138,0	160,0	125,0	72,0	21277,5
	12	95	172	152	125	128	24765	26,5	160,0	171,0	140,0	140,0	25492,5
latente	13	69	108	80	57	66	13275	13,0	163,0	114,0	55,0	51,0	15045,0
Diabeti-	14	75	180	200	225	105	32175	18,5	120,0	160,0	154,0	76,5	22612,5
ker	15	106	180	213	195	162	33135	28,0	73,5	94,5	92,5	71,5	14572,5
	16	92	215	130	120	125	24630	16,0	80,5	70,5	86,5	95,0	14167,5
	17	85	135	145	180	100	25650	24,0	68,0	74,5	54,0	39,0	10162,5
	18	66	112	160	165	110	24750	22,0	96,0	104,0	78,0	67,5	14595,0

		Blutzucker mg/100 ml						Insulin uE/ml					
Gruppe	Nr.	0'	30'	60'	120'	180'	ΔBZ/ mg min dl^{-1}	0'	30'	60'	120'	180'	ΔIMI/ uE min ml^{-1}
Übergewichtige	19	77	125	92	78	87	16335	38,0	174,0	142,0	115,5	45,0	20460,0
	20	80	185	180	160	116	27930	21,5	71,5	84,0	81,0	36,5	12202,5
	21	73	75	63	63	46	11340	27,0	71,0	56,5	52,0	51,0	9727,5
	22	78	168	129	88	78	19635	20,0	137,0	116,0	86,0	44,0	16110,0
	23	84	195	129	114	90	22455	47,0	160,0	136,0	83,0	46,5	18000,0

Tab. 4: Blutzucker- und Insulinkonzentrationen und Blutzucker- und Insulinflächen unter oraler Glucosebelastung.

IMI uE/ml

Gruppe	n	0'	30'	60'	120'	180'	Δ IMI/uE · min · ml^{-1}
Kontroll-	9	13,3 ± 1,8	65,2 ± 5,9	59,9 ± 5,5	42,2 ± 6,6	19,1 ± 2,4	8073,8 ± 843,4
Kollektiv			n = 8				n = 8
Übergew.	5	30,7 ± 5,2	122,7 ± 21,8	106,9 ± 16,2	83,5 ± 10,1	44,6 ± 2,4	15300,0 ± 1939,3
α:		0,21**	4,39*	0,53**	0,38**	0,00***	0,24 **
lat.Diab.	8	20,8 ± 1,8	113,6 ± 13,2	118,6 ± 14,2	98,1 ± 13,3	76,6 ± 10,8	17240,6 ± 1850,3
α:		1,12 *	0,48 **	0,11 **	0,14 **	0,08***	0,05 ***

Blutzucker mg/100 ml

Gruppe	n	0'	30'	60'	120'	180'	Δ BZ/mg . min . dl^{-1}
Kontroll-	9	73,3 ± 2,4	108,3 ± 9,5	91,7 ± 8,4	67,7 ± 4,4	52,6 ± 5,3	14227,5 ± 780,3
Kollektiv			n = 8				n = 8
Übergew.	5	78,4 ± 1,8	149,6 ± 22,2	118,6 ± 19,7	100,6 ± 17,0	83,4 ± 11,3	19539,0 ± 2796,5
α:		17,20	7,41	16,75	11,63	1,48*	11,71
lat.Diab.	8	82,9 ± 4,9	156,1 ± 13,1	147,0 ± 16,2	143,6 ± 20,3	107,9 ± 11,3	24395,6 ± 2391,9
α:		9,11	1,04*	0,70**	0,66**	0,03***	0,49**

Tab.5: Mittelwerte ± SEM der Insulin- und Blutzuckerkonzentration und Flächen der drei Gruppen unter oraler Glucosebelastung.

Gruppe	Nr.	Blutzucker mg/100 ml 100'	110'	120'	130'	140'	150'	Mittelwerte ± SD	Insulin uE/ml 100'	110'	120'	130'	140'	150'	Mittelwerte ± SD
Kontroll-kollektiv	1	54	50	.	54	.	60	54,5+4,1	.	77	.	54	.	66,5	65,8+11,5
	2	.	73	66	63	.	74	69,0+5,3	39,5	37,0	44,5	47,0	.	46,5	42,9+ 4,4
	3	100	90	84	90	90	90	90,6+5,1	66,0	71,0	63,0	61,0	54,0	54,0	61,5+ 5,7
	4	54	60	52	52	62	57	56,1+4,2	51,0	56,5	41,5	43,5	43,5	43,5	46,5+ 5,8
	5	42	45	44	50	47	.	45,6+3,0	71,5	60,0	44,0	70,0	55,5	.	60,2+11,2
	6	40	36	42	36	45	46	40,8+4,3	66,0	60,0	61,0	54,0	53,0	47,0	56,8+ 6,7
	7	48	35	45	38	40	38	40,6+4,8	37,5	39,5	62,5	64,5	44,5	.	49,7+12,8
	8	53	48	35	39	35	32	40,3+8,3	61,0	78,5	72,5	79,0	90,0	77,5	76,4+ 9,4
	9	83	66	78	58	63	70	69,6+9,3	61,5	65,5	60,5	61,0	56,0	63,0	61,2+ 3,1
	10	90	85	75	70	69	70	76,5+8,9	73,0	69,0	70,0	64,5	71,5	64,5	68,7+ 3,5
latente Diabetiker	11	110	103	103	101	99	99	102,5+4,0	73,5	85,0	65,0	75,0	66,0	72,0	72,7+ 7,2
	12	188	192	.	186	.	186	188,0+2,8	77,0	64,5	.	67,0	.	61,0	67,3+ 6,8
	13	197	210	195	202	.	198	200,4+5,9	62,0	77,5	.	59,5	.	72,5	67,8+ 8,5
	14	87	80	84	80	.	78	81,8+3,6	58,5	66,0	65,0	69,0	.	70,5	65,8+ 4,6
	15	216	210	207	216	210	222	213,5+5,5	69,5	69,5	64,5	71,5	70,5	65,5	68,5+ 2,8
	16	262	243	238	238	.	234	243,0+11,0	47,5	71,0	78,5	88,0	.	51,0	67,2+17,5
	17	144	142	144	138	135	130	138,8+5,6	46,0	45,0	44,5	43,0	42,0	37,0	42,9+ 3,2
	18	156	156	172	170	.	145	159,8+11,1	62,5	53,5	63,5	59,5	.	78,0	63,4+ 9,0

Gruppe	Nr.	Blutzucker mg/100 ml 100'	110'	120'	130'	140'	150'	Mittelwerte ± SD	Insulin uE/ml 100'	110'	120'	130'	140'	150'	Mittelwerte ± SD
Übergewichtige	19	272	258	.	255	.	252	259,2+ 8,8	62,0	64,5	.	33,0	.	68,0	69,3+ 9,4
	20	302	320	305	315	320	317	313,1+ 7,8	56,0	73,0	56,0	58,5	80,0	64,5	64,1+10,5
	21	73	82	74	82	.	77	77,6+ 4,3	51,0	48,0	51,0	43,5	.	54,0	49,5+ 4,0
	22	230	223	223	222	215	208	220,1+ 7,6	64,5	74,5	77,0	71,5	80,0	66,0	72,2+ 6,1
	23	213	.	235	.	208	.	218,6+14,3	58,5	.	43,0	.	76,0	.	57,1+13,5

Tab. 6: Blutzucker- und Insulinniveaus bei partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion und konstanter Insulin- und Glucosezufuhr bei den einzelnen Patienten.
Die Einzelwerte wurden während der 100. bis 150. Minute nach Testbeginn bestimmt.

Gruppe	n	BZN mg/100 ml	Insulinniveau uE/ml
Kontroll-Kollektiv	10	58,4 ± 17,4	59,0 ± 10,3
Übergew.	5	217,7 ± 87,3	64,4 ± 9,2
α:		0,49**	53,79
lat.Diab.	8	166,0 ± 55,7	64,5 ± 9,1
α:		0,08***	25,63

Tab. 7 Mittelwerte der Blutzucker- und Insulinniveaus des Kontrollkollektivs der Übergewichtigen und der latenten Diabetiker bei partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion und konstanter Glucose- und Insulinzufuhr.

Zeit/min	IMI uE/ml	BZ mg/100 ml	infundierte Substanzen
0	12,5	78	6 ug/min Adrenalin
15	11,5	163	0,08 mg/min Propanolol
30	10,5	228	6 mg/kgKG min Glucose
45	11,5	292	
75	41,0	270	
90	65,0	240	6 ug/min Adrenalin
105	67,0	222	0,08 mg/min Propanolol
120	64,0	170	6 mg/kgKG min Glucose
135	69,0	142	50 mE/min Insulin
150	65,0	125	
165	58,0	102	
195	63,0	80	

Tab. 8 Blutzucker- und Plasmainsulinkonzentrationen während partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion.

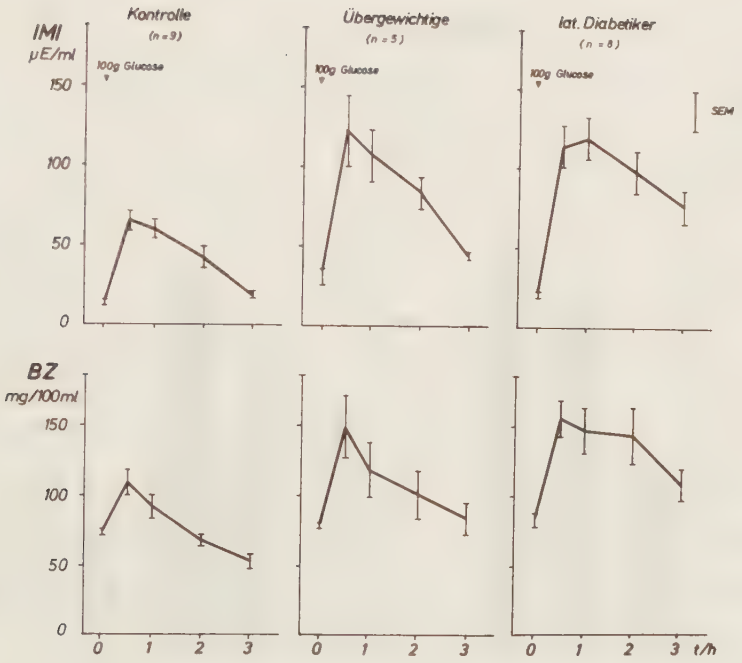


Abb. 2 Blutzucker- und Plasmainsulinspiegel im oGTT bei stoffwechselgesunden Probanden, Übergewichtigen und latenten jugendlichen normalgewichtigen Diabetikern.

Abb. 3 Glucose- und Insulinflächen im oGTT bei Stoffwechselgesunden, Übergewichtigen und latenten jugendlichen normalgewichtigen Diabetikern.

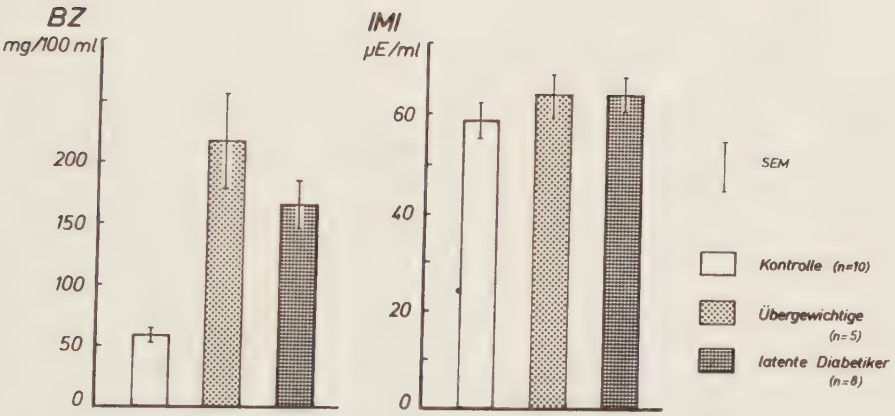


Abb. 4 Blutzucker- und Insulinniveaus bei Stoffwechselgesunden, Übergewichtigen und bei latenten normalgewichtigen Diabetikern bei partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion und konstanter Insulin- und Glucosezufuhr.

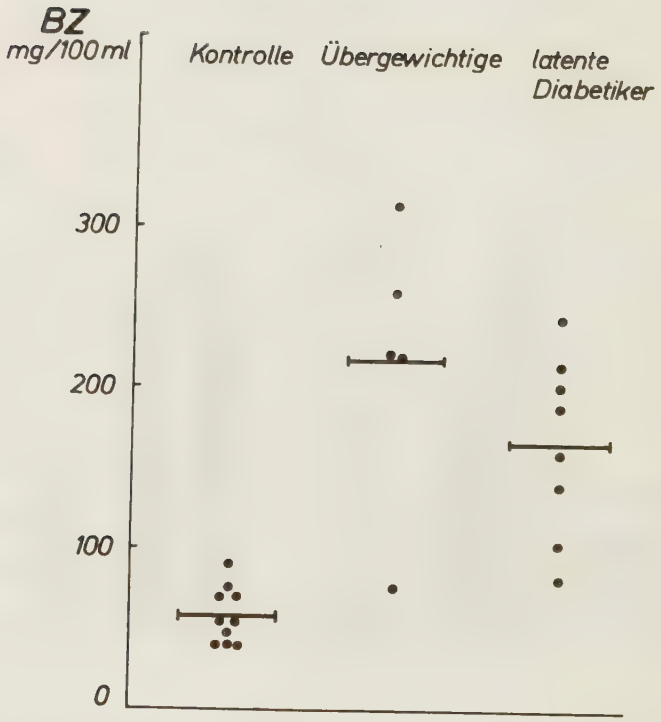


Abb. 5 Blutzuckerniveaus (Resistenzwerte) der einzelnen Patienten nach 100 minütiger Zufuhr von 6 ug/min Adrenalin, 0,08 mg/min Propanolol, 50 mE/min Insulin und 6 mg/min kg KG Glucose.

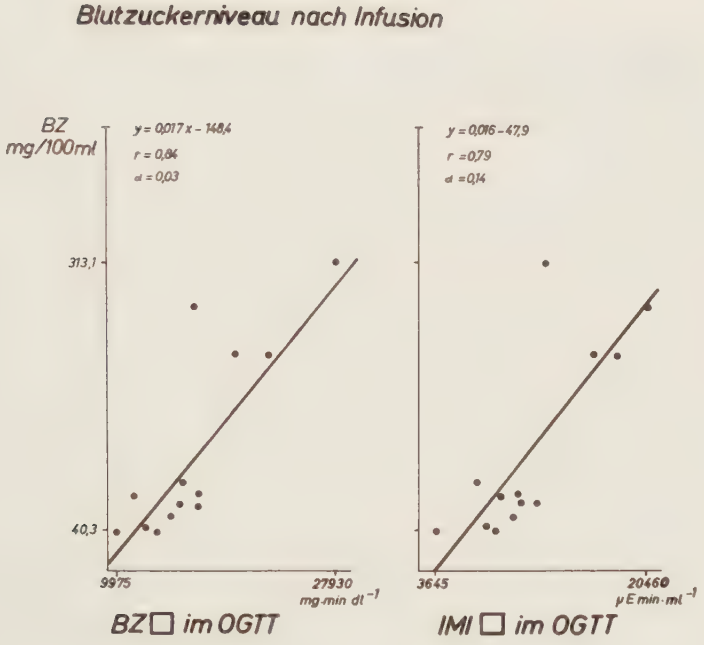


Abb. 6 Korrelationskoeffizient, Regressionsgerade und Significanzniveau beim Vergleich von Resistenzwert mit Glucose- und Insulinflächen im oGTT für die stoffwechselgesunden Probanden und die Übergewichtigen.

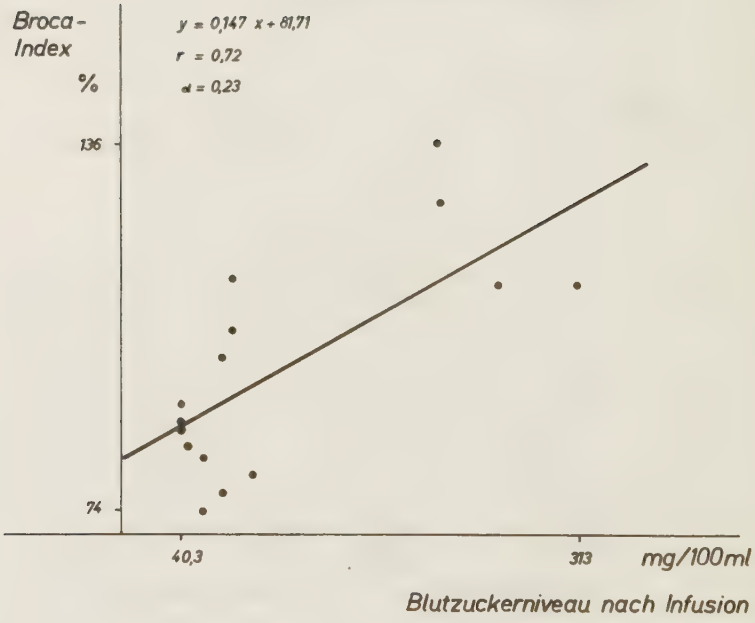


Abb. 7 Korrelationskoeffizient, Regressionsgerade und Signifikanzniveau beim Vergleich von Resistenzwert und Broca-Index für die stoffwechselgesunden Probanden und die Übergewichtigen.

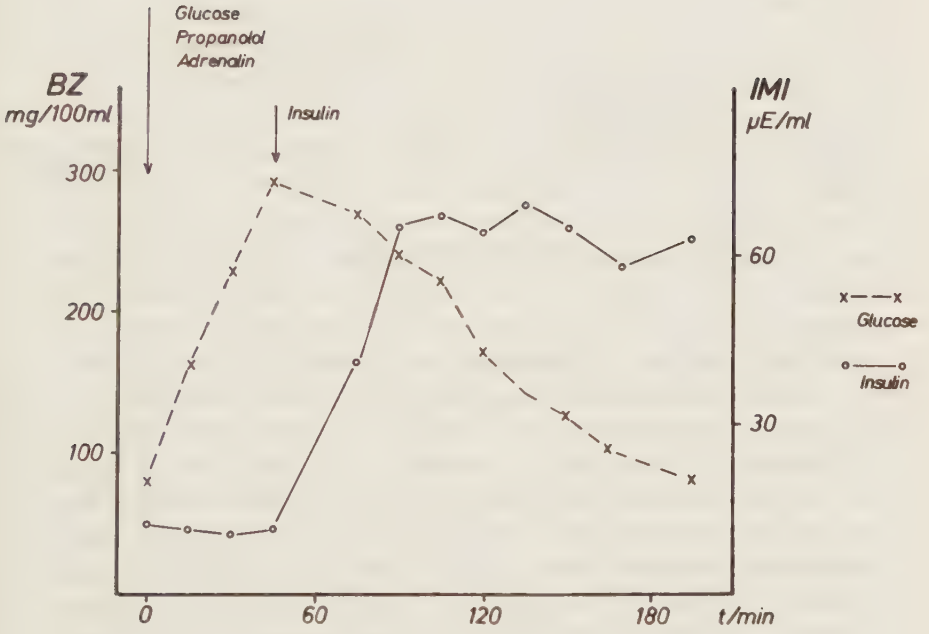


Abb. 8 Blutzucker- und Plasmainsulinkonzentrationen während partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion. Hierzu wurden während einer 195 minütigen Infusion 6 ug/min Adrenalin, 0,08 mg/min Propanolol und 6 mg/min kg KG Glucose zugeführt. Nach 45 Minuten wurden zusätzlich 50 mE/min Insulin infundiert. Der Test wurde bei Patient Nr. 8 durchgeführt.

D. D I S K U S S I O N

1. a. : Messung der Empfindlichkeit des peripheren Gewebes auf Insulin.

In dem 1971 von REAVEN erstmals beschriebenen Test zur Messung der Empfindlichkeit des peripheren Gewebes auf Insulin wird durch Zufuhr von Adrenalin und Propanolol die endogene Insulinsekretion bis auf eine geringe Basalsekretion gehemmt (17, 18, 46, 47, 58). Gleichzeitig werden 80 mE/min (wir infundierten bei unseren Versuchen 50 mE/min) Insulin und 6 mg/kg KG min Glucose zugeführt. Für beide Substanzen hat sich nach 100 minütiger Zufuhr ein Fließgleichgewicht auf einem konstanten Niveau eingestellt. Durch unterschiedliche Verteilungsvolumina, unterschiedliche Höhe der erhalten gebliebenen Basalsekretion sowie durch möglicherweise unterschiedliche Insulinabbauraten differieren die Höhe der Plasmainsulinniveaus bei den einzelnen Patienten zum Teil beträchtlich (untere Grenze: 42,9 uE/ml, obere Grenze: 76,4 uE/ml). Der Vergleich der Mittelwerte der Plasmainsulinniveaus der einzelnen Kollektive zeigte jedoch keine significanten Unterschiede, so daß man für die drei Kollektive gleiche Insulinspiegel annehmen kann. Die Höhe des Blutzuckerspiegels nach Erreichen des Zustands des Fließgleichgewichts ist abhängig von der Menge der zugeführten Glucose pro Minute - diese erfolgt körpergewichtsabhängig und ist damit vergleichbar - und von der Fähigkeit des peripheren Gewebes, Glucose aufzunehmen. Die Glucoseaufnahme des Gewebes nimmt bis zur Sättigung mit steigender Glucosekonzentration und Insulinkonzentration des umgebenden Mediums zu (11), das Maximum der Glucoseaufnahmefähigkeit des Gewebes wird bei den hier zugeführten Glucosemengen jedoch noch nicht erreicht (39).
Eine Erhöhung des Blutzuckers durch zusätzliche Glucoseausschüttung aus der Leber durch die glykogenolytische Wirkung des Adrenalins (Rezeptorenstimulation) wird durch die gleich-

zeitige Zufuhr von Insulin und Glucose unterdrückt (58). Eine Erhöhung der freien Fettsäuren im Blut durch die lipolytische Wirkung des Adrenalins (ß-Rezeptorenstimulation) und damit eine mögliche metabolische Hemmung der Insulinwirkung (20, 49) wird durch die ß-Rezeptorenblockade durch das zugeführte Propanolol gehemmt (46).
Da die Insulinkonzentrationen während des Tests bei allen Kollektiven nahezu gleich sind, ist die Höhe des Blutzuckerniveaus somit abhängig von der Wirksamkeit des Insulins auf das Glucose aufnehmende Gewebe und damit ein Maß für dessen Insulinresistenz.

b.Zur partiellen Hemmung der endogenen Insulinsekretion
s. Tab. 8, s. Abb. 8

Eine Unterdrückung der endogenen Insulinsekretion mit Adrenalin und Propanolol wurde zuerst von PORTE jr. beschrieben (46). PORTE konnte zeigen, daß nach Zufuhr von 6 ug/min Adrenalin und 0,08 mg/min Propanolol die Plasmainsulinspiegel trotz hoher Blutzuckerspiegel auf 50% des Nüchterninsulinwertes absinken. Der von uns untersuchte stoffwechselgesunde Proband zeigte nach 45 minütiger Infusion von Adrenalin und Propanolol in den oben angegebenen Mengen einen Abfall des Plasmainsulinspiegels von 12,5 auf 10,5 uE/ml trotz eines durch die gleichzeitige Glucosezufuhr von 6 mg/kg KG min auf 292 mg/100 ml angestiegenen Blutzuckerspiegels. Danach ist während des Tests zur Bestimmung des Resistenzwerts eine Beteiligung der endogenen Insulinsekretion am Plasmainsulinspiegel bis zur Höhe des Nüchternplasmainsulinspiegels denkbar. Entsprechend der erhöhten Nüchternplasmainsulinspiegel der latenten Diabetiker und der übergewichtigen Probanden sind bei diesen die Plasmainsulinniveaus während des Tests zur Bestimmung des Resistenzwerts gering aber nicht signifikant erhöht (μ=53,79 bzw. μ=25,63). Nach 45 Minuten wurde dem Probanden zusätzlich 50 mE/min exogenes Insulin infundiert. Er erhielt damit von diesem Zeitpunkt an die gleichen Substanzen in gleichen Konzentrationen wie bei der Be-

stimmung des Resistenzwertes. Danach stieg der Plasmainsulinspiegel innerhalb von 40 Minuten auf 65 uE/min an und schwankte bis zum Ende der Infusion um 64 uE/ml. Der Blutzucker, der während der ersten 45 Minuten auf 292 mg/100 ml angestiegen war, fiel nach Zufuhr des Insulins innerhalb von 150 Minuten auf 80 mg/100 ml ab. Durch den erhöhten Blutzuckerausgangswert von 292 mg/100 ml gegenüber 70 mg/100 ml Blutzucker im Nüchternzustand, in dem der Test sonst begonnen wurde, konnte sich bei dem Probanden auch nach 150 minütiger Infusion noch kein konstantes Blutzuckerniveau einstellen. Die Messungen der Blutzuckerkonzentrationen während des Tests zur Bestimmung des Resistenzwerts zeigen jedoch, daß sich unter dessen Bedingungen bereits nach 100 Minuten ein nahezu konstantes Blutzuckerniveau bei allen Testpersonen eingestellt hat.

2. Plasmainsulinspiegel unter oraler Belastung

2 a. Plasmainsulinspiegel bei Übergewichtigen

s. Tab. 5, s. Abb. 2, Einzelwerte s. Tab. 4

Ergebnisse anderer Autoren s. Tab. 9

Radioimmunologische Plasmainsulinbestimmungen bei Übergewichtigen während eines oralen Glucosetoleranztests wurden zuerst von KARAM 1963 (32) durchgeführt. Wie er fanden auch die meisten anderen Untersucher, mit Ausnahme von REAVEN (52), daß Übergewichtige mit normaler Glucosetoleranz gegenüber Normalgewichtigen unter Glucosebelastung erhöhte Insulinspiegel aufweisen (4, 10, 14, 25, 34, 44, 45, 57). Die Höhe des Nüchterninsulinspiegels korreliert dabei mit der Fettgewebsmenge (14), mit der Größe der Fettzellen (8) und dem Grad der Übergewichtigkeit gemessen in Prozent des idealen Körpergewichts nach den Metropolitan Life Insurance Tables (4). Die Erhöhung des Insulinspiegels stellt möglicherweise einen kompensatorischen Mechanismus zur Überwindung einer verminderten Insulinempfindlichkeit dar. Daneben scheint bei Übergewichtigen die Sekretionsschwelle der B-Zellen des Pancreas für Insulin erniedrigt zu sein, so daß bereits ge-

Untersucher	Gruppen	n	0'	30'	60'	120'	180'
(10)	K	233	11 ± 0,4	101 ± 5,8	111 ± 5,8	71 ± 5,3	20 ± 1,8
	Ü	65	14 ± 1,5	181 ± 14,9	183 ± 13,7	133 ± 13,7	36 ± 5,7
	D	124	11 ± 0,7	110 ± 8,1	155 ± 9,7	142 ± 9,6	61 ± 7,1
	ÜD	41	14 ± 1,4	148 ± 18,7	197 ± 19,0	217 ± 21,1	97 ± 18,3
(7)	K	21	11 ± 1	111 ± 7	122 ± 11	93 ± 14	70 ± 15
	Ü	11	33 ± 2	193 ± 18	274 ± 35	199 ± 37	117 ± 23
	D	10	9 ± 2	113 ± 21	195 ± 35	228 ± 39	140 ± 36
	ÜD	11	22 ± 2	116 ± 15	200 ± 30	202 ± 27	167 ± 20
(14)	K	10	11,0 ± 2,7	94,4 ± 15,0	67,1 ± 19,1	31,1 ± 7,5	16,7 ± 3,6
	Ü	6	25,5 ± 2,7	205,2± 26,2	190,2± 23,9	106,3 ± 9,6	104,5± 10,5
	ÜD	6	39,8 ± 7,4	237,5± 90,4	284,0± 88,3	266,8 ± 95,2	121,0± 36,8

Mittelwerte ± SEM

Tab. 9 Plasmainsulinkonzentrationen in uE/ml bei normalgewichtigen Stoffwechselgesunden (K), normalgewichtigen latenten Diabetikern (D), übergewichtigen Stoffwechselgesunden (Ü) und übergewichtigen latenten Diabetikern (ÜD) im oGTT bei verschiedenen Untersuchern.

ringe Änderungen der Blutzuckerkonzentrationen höhere (28,31) und länger andauernde Insulinausschüttungen (31) hervorrufen, als bei Normalgewichtigen.
Unterschiedliche Ergebnisse werden für Messungen der Insulinsekretion latenter übergewichtiger Diabetiker angegeben. Es sind bei diesen gegenüber in gleichem Maße übergewichtigen stoffwechselgesunden Probanden höhere (14, 34) und durch das verzögert auftretende Maximum der Insulinsekretion bei latenten Diabetikern anfänglich niedrigere und nach einer oder zwei Stunden höhere Insulinwerte (10, 57) auf eine orale Glucosebelastung beschrieben worden. Die pathologischen Blutzuckerkonzentrationen auf eine Belastung werden auf die gestörte Dynamik der Insulinsekretion (57) und auf eine vorzeitige Erschöpfung der Insulinsekretion des Pancreas zurückgeführt, das nicht mehr in der Lage ist, einen durch die Übergewichtigkeit erhöhten Insulinbedarf durch entsprechend gesteigerte Insulinausschüttung zu kompensieren (14).
Die zunehmende Adipositas läßt bei einem Teil dieser Patienten eine genetisch festgelegte Disposition zur diabetischen Stoffwechsellage erst manifest werden, umgekehrt führt bei vielen dieser adipösen Patienten eine Gewichtsreduktion zu einer wesentlichen Verbesserung der Glucosetoleranz und zur Normalisierung des Plasmainsulinspiegels (6, 14, 27, 30, 33, 42, 54). Auch die Plasmainsulinspiegel der von uns untersuchten Gruppe von Übergewichtigen lagen nüchtern und während der Glucosebelastung significant über denen der Kontrollgruppe. Entsprechend war die Gesamtinsulinausschüttung während der oralen Glucosebelastung ebenfalls deutlich erhöht. Ein Vergleich der Dynamik der Insulinsekretion der von uns untersuchten Gruppe mit den Ergebnissen anderer Autoren erscheint wenig sinnvoll, da wir bei den Übergewichtigen nicht zwischen Stoffwechselgesunden und latenten Diabetikern unterschieden haben.

2b Plasmainsulinspiegel bei latenten normalgewichtigen jugendlichen Diabetikern

s. Tab. 5, s. Abb. 2, Einzelwerte s. Tab. 4
Ergebnisse anderer Autoren s. Tab. 9

Die Insulinspiegel bei den latenten Diabetikern lagen nüchtern und während der Glucosebelastung significant über denen der Kontrollgruppe. Sie erreichten erst verspätet ihr Maximum und sanken danach nur gering ab. 180 Minuten nach Beginn des Tests waren die Insulinspiegel noch mehr als 3 fach höher als im Nüchternzustand. Das verspätet auftretende Maximum und der verzögerte Abfall nach einer Glucosebelastung ist typisch für das Insulinsekretionsmuster latenter Diabetiker (10,14,44,51,57)und die gestörte Dynamik der Insulinsekretion ist sicher mit für die pathologischen Blutzuckerwerte verantwortlich (35,57). Die grossen Abweichungen der einzelnen Werte von den Mittelwerten sind auf individuell verschiedene Insulinantworten und nicht auf Ungenauigkeiten der Insulinbestimmungen zurückzuführen (6).

3. Empfindlichkeit des Körpergewebes auf Insulin bei stoffwechselgesunden Probanden, Übergewichtigen und latenten normalgewichtigen Diabetikern

3 a. Plasmainsulinniveau während der Bestimmung des Resistenzwerts

s. Abb. 4, s. Tab. 7, Einzelwerte s. Tab. 6

REAVEN wies nach, daß nach etwa 90 minütiger Zufuhr von 80 mE/min exogenen Insulins bei gleichzeitiger Unterdrückung der endogenen Insulinsekretion ein Zustand des Fließgleichgewichts erreicht ist und keine Änderung in der Höhe des Plasmainsulinspiegels bei weiterer konstanter Zufuhr eintritt (58). Die Höhe des Plasmainsulinspiegels bei den einzelnen Patienten wurde anhand venöser Blutentnahmen während der folgenden 60 Minuten bestimmt. Unsere Plasmainsulinbestimmungen nach 100 minütiger Zufuhr von 50 mE/min exogenen Insulins zeigten nur geringe Schwankungen in der Höhe des Plasmainsulinspiegels bei den einzelnen Patienten während der letzten 60 Minuten des Tests, ein Zeichen dafür, daß sich auch bei der geringeren Insulininfusionsrate ein Fließgleichgewicht einstellte. Die Schwankungsbreite der Plasmainsulinniveaus (untere Grenze 42,9 - obere Grenze 76,4 uE/ml; n=23) aller von uns untersuchten Patienten gleicht der von REAVEN (58) veröffentlichten (untere Grenze 86, obere Grenze 112 uE/ml; n=14).

Wenn auch die Höhen der Plasmainsulinspiegel der einzelnen

Patienten während des Tests zum Teil beträchtlich differieren, so weisen die daraus gebildeten Mittelwerte der einzelnen Kollektive keine signifikanten Unterschiede auf.
Die Ursachen der unterschiedlichen Höhen der Plasmainsulinniveaus sind auf unterschiedliche Größen des Verteilungsraumes, auf unterschiedliche Höhen der Nüchterninsulinspiegel sowie möglicherweise auf unterschiedliche Insulinabbauraten zurückzuführen.

Untersucher	Insulininfusionsrate	n	Kontrolle uE/ml	n	lat.Diab. uE/ml	n	Übergw. uE/ml
selbst	50 mE/ml	10	59 ± 10,3	8	64,5±9,10	5	64,4 ± 9,2
REAVEN 1970 (58) r:	80 mE/ml	7	97 87-112	7	93 86-107		

Tab. 10 Plasmainsulinniveaus während partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion und gleichzeitiger konstanter Zufuhr von 50 bzw. 80 mE/min exogenen Insulins.

Beim Vergleich der von uns gemessenen und der von REAVEN veröffentlichten Werte sind die unterschiedlichen Infusionsraten von exogenem Insulin zu berücksichtigen. Der mittlere Plasmainsulinspiegel aller drei Gruppen liegt bei einer Insulininfusionsrate von 50 mE/min bei 62,8 uE/ml. Berechnet man daraus den Plasmainsulinspiegel, der bei einer Infusionsrate von 80 mE/min aufgetreten wäre, so erhält man einen Wert von 100 uE/ml. Die Berechnung zeigt, daß unsere Ergebnisse mit den von REAVEN veröffentlichten vergleichbar sind.

2 b. Blutzuckerniveaus nach partieller Hemmung der endogenen Insulinsekretion und konstanter Zufuhr exogenen Insulins und Glucose.

s. Tab. 7, s. Abb. 4, Einzelwerte s. Tab. 6, s. Abb. 5
Ergebnisse anderer Autoren s. Tab. 11

Zum Vergleich der von uns ermittelten Ergebnisse stehen uns lediglich die Veröffentlichungen von REAVEN (17, 18, 42, 58) zur Verfügung. Unsere und die von REAVEN ermittelten Resistenzwerte bei verschiedenen Patientengruppen sind in Tab. 11 angegeben. Die hohen Standardabweichungen bei den stoffwechselgesunden normalgewichtigen Probanden zeigen, daß der Insulinbedarf auch bei gesunden Personen unterschiedlich ausgeprägt ist, was auch die individuell unterschiedlich hohen Insulinantworten im oGTT erklärt. Der mittlere Resistenzwert des Kontrollkollektivs liegt bei unseren Messungen erheblich unter den von REAVEN ermittelten Werten, obwohl die Infusionsraten an exogenem Insulin bei unseren Tests erheblich niedriger lagen und dementsprechend höhere Blutzuckerniveaus zu erwarten gewesen wären. Diese scheinbar abweichenden Ergebnisse sind sicherlich weniger auf die unterschiedlichen Alterszusammensetzungen der Kontrollgruppen als vielmehr auf deren unterschiedliche Grade der Fettsucht zurückzuführen. Die von REAVEN untersuchten Probanden weisen einen Broca-Index von 105% auf (der Wert wurde von uns auf Grund der Größen und Gewichtsangaben berechnet (58)) gegenüber einem Broca-Index von 88% bei unseren Probanden. Wir haben den Korrelationskoeffizienten und die Regressionsgerade für den Vergleich von Broca-Index und Resistenzwert für das Kontrollkollektiv und die Übergewichtigen gemeinsam bestimmt (s. Abb. 7). Danach steht zwischen beiden eine positive significante Korrelation $r = 0{,}72$, $\alpha = 0{,}23$. Die Höhe des Blutzuckerniveaus während des Tests als Maß für den Grad der peripheren Insulinresistenz nimmt demnach mit steigendem Übergewicht zu.
Anhand der Regressionsgeraden konnten wir den zu erwartenden Resistenzwert bei einer Insulininfusionsrate von 50mE/min und

einem Broca-Index von 105 % bestimmen. Der Berechnung nach müßte eine Kontrollgruppe dieses Broca-Indexes ein Blutzuckerniveau von 158 mg/100 ml aufweisen, ein Wert, der nach den unterschiedlichen Insulininfusionsraten mit den Ergebnissen REAVENS vergleichbar ist.

Untersucher	n	Alter/J	Broca-Index rel. weight*	Resistenzwert (BZN) mg/100 ml	Insulininfusionsrate
			Kontrollkollektiv		
(58)	7	47,1 r:38-57	105 %	138 r:99 - 158	80 mE/min
(18)	30	43 ± 14	0,9 - 1,2*	126± 12 + r: 47 - 314	80 mE/min
(17)	12	44 ± 3	0,99 ± 0,04*	121 ± 4 +	80 mE/min
selbst	10	26,4 ± 5,8	87,2 % ± 9,6	58,4 ++ ± 17,4	50 mE/min
			Übergewichtige		
(42)	11			241 ± 17 +	80 mE/min
selbst	5	31,2 ± 10,7	119,8 ± 10,8	217,7 ± ++ 87,3	50 mE/min
			lat. Diab.		
(58)	7	46,4 r: 36 - 62	108,3 %	232 r: 201 - 268	80 mE/min
(18)	20	47,9	0,9 - 1,2 *	224 ± 15 +. r: 60-300	80 mE/min
selbst	8	23,9 ± 8,5	88,9 ± 8,3	166 ± ++ 55,7	50 mE/min

Tab. 11 Resistenzwerte, Alter, Broca-Index bzw. rel. weights von verschiedenen Kollektiven, veröffentlicht von anderen Untersuchern.

* nach Metropolitan Life Insurance Tables.

\+ = Mittelwerte ± SEM

++ = Mittelwerte ± SD

Bei der Auswahl der Kontrollpersonen wurde bei REAVEN darauf geachtet, daß sie gleiches Alter und den gleichen Prozentsatz an Fettgewebe zum Gesamtkörpergewicht (58) bzw. das gleiche relative Gewicht nach den Metropolitan Life Insurance Tables aufwiesen (17, 18), wie die untersuchten latenten Diabetiker. Wir haben bei der Auswahl darauf geachtet, daß die stoffwechselgesunden Probanden gleiches Alter und den gleichen Broca-Index aufwiesen wie die untersuchten jugendlichen latenten Diabetiker. Wir haben gezeigt, daß im Hinblick auf die unterschiedlichen Insulininfusionsraten und Körpergewichtsverhältnisse die Blutzuckerniveaus unserer Kontrollgruppe mit denen REAVENS vergleichbar ist. Die Blutzuckerniveaus der von uns untersuchten latenten jugendlichen Diabetiker liegen trotz niedrigerer Insulininfusionsrate niedriger, als die von REAVEN untersuchten latenten Erwachsenen-Diabetiker. Vergleicht man aber die mittleren Resistenzwerte von Kontrollgruppe und latenten Diabetikern bei REAVEN und von Kontrollgruppe und latenten jugendlichen Diabetikern bei uns, so findet man 1,7 mal so hohe Resistenzwerte bei den latenten Erwachsenen-Diabetikern und 2,9 mal so hohe Resistenzwerte bei den latenten jugendlichen Diabetikern gegenüber den Kontrollgruppen. Dabei muß man allerdings die unterschiedlichen Auswahlkriterien zur Einstufung als latente Diabetiker berücksichtigen (s. Methoden). Während bei REAVEN sämtliche latenten Diabetiker den 1 Std.-Wert von 180 mg/100 ml und den 2. Stundenwert von 140 mg/100 ml Blutzuckerkonzentration im oGTT überschritten, untersuchten wir auch Patienten, die nur einen dieser Grenzwerte erreichten, oder aber einen Hyperinsulinismus im oGTT aufwiesen. Damit haben wir ein Patientengut mit einer wesentlich milderen Form der herabgesetzten Glucosetoleranz untersucht. Diese allerdings wiesen eine deutlich höhere Insulinresistenz auf, als latente Erwachsenen-Diabetiker.

Für die Gruppe der von uns untersuchten übergewichtigen Probanden fanden wir ein Blutzuckerniveau von 218 $\pm$ 87mg/100 ml

(Mittelwert) bei einem Broca-Index von 120 ± 11 %. REAVEN gibt bei 36 untersuchten übergewichtigen Stoffwechselgesunden, Patienten mit herabgesetzter Glucosetoleranz und mit mildem Diabetes einen mittleren Resistenzwert von 241± 17 (SEM)mg/100 ml (42) bei einem mittleren relative weight nach den Metropolitan life insurance tables von 1,21 an. Unsere wiederum niedrigeren Resistenzwerte trotz niedrigerer Insulininfusionsrate sind auf die unterschiedlichen Anteile der Gruppen an Patienten mit herabgesetzter Glucosetoleranz und mildem Diabetes zurückzuführen (42). Trotz der großen Schwankungsbreite der Resistenzwerte, die in der hohen Standardabweichung zum Ausdruck kommt, lassen unsere Ergebnisse auf eine erhöhte Insulinresistenz bei Übergewichtigen gegenüber normalgewichtigen Personen schließen.

3 c. Vergleich der Empfindlichkeit des peripheren Gewebes auf Insulin mit dem Grad der Übergewichtigkeit und der Größe der Insulin- und Glucoseantwort unter oraler Belastung.

OLEFSKY und REAVEN wiesen nach, daß bei Stoffwechselgesunden und bei latenten Diabetikern eine Korrelation zwischen Resistenzwert und Nüchternplasmainsulinspiegel (39) und Insulin- und Glucosefläche im oralen Glucosetoleranztest besteht (18, 38, 42), s. Tab.12. Die Erhöhung des Nüchterninsulinwertes und der Insulinantwort bei Glucosebelastung wird als kompensatorischer Mechanismus zur Überwindung einer peripheren Insulinresistenz angesehen. Sie wiesen weiterhin nach, daß Übergewichtigkeit mit einer erhöhten peripheren Insulinresistenz einhergeht, die durch Gewichtsreduktion gebessert wird (42), fanden jedoch keine significante Korrelation zwischen Resistenzwert und Grad der Übergewichtigkeit gemessen in rel. weight* bzw. Prozentsatz an Fettgewebe zum Gesamtkörpergewicht (39, 42). Sie schlossen daraus, daß Übergewichtigkeit einer von vielen bekannten und unbekannten, aber keineswegs der einzige und entscheidende Faktor ist, der das Ausmaß der Insulinresistenz bei sonst gesunden Personen bestimmt. Während diese

* nach Metropolitan Life insurance Tables 1959

Autoren stets bei der Gesamtheit der untersuchten Personen, Stoffwechselgesunden, Patienten mit herabgesetzter Glucosetoleranz und latenten Diabetikern den Resistenzwert mit dem Grad der Übergewichtigkeit und den Glucose- und Insulinflächen im oGTT verglichen, bestimmten wir diese Korrelationskoeffizienten für verschiedene Patientengruppen. Für den Vergleich von Resistenzwert mit den Glucose- und Insulinflächen im oGTT bei allen untersuchten Patienten fanden wir positive significante Korrelationen, die mit den von REAVEN gefundenen vergleichbar sind. s. Tab. 12 und 2. Bei Beschränkung der Vergleiche auf die Stoffwechselgesunden und Übergewichtigen waren die Korrelationen dagegen höher und deutlich significanter. Mit Zunahme der Insulinresistenz nimmt demnach die Glucosetoleranz ab und die Insulinantwort bei Glucosebelastung zu. Diese Beziehung gilt sowohl für Stoffwechselgesunde, als auch für latente Diabetiker.

Untersucher	n	Δ Glucose	Δ Insulin
(42)	36		r = 0,57
(18)	50	r = 0,56 p ≤ 0,005	
(38)	34	r = 0,44 p ≤ 0,01	r = 0,46 p ≤ 0,01

Tab. 12 Korrelationskoeffizienten beim Vergleich von Resistenzwert mit Glucose- und Insulinflächen im oGTT für Stoffwechselgesunde und Diabetiker.

Weiterhin fanden wir eine mittlere positive significante Korrelation r = 0,53, α = 0,94 zwischen Resistenzwert und Grad der Übergewichtigkeit, gemessen in Broca-Index für alle untersuchten Patienten einschließlich der latenten normalgewichtigen Diabetiker, die bei Beschränkung des Vergleichs

auf die Gruppe der Stoffwechselgesunden und Übergewichtigen deutlich höher und significanter war, $r = 0{,}72$, $\alpha = 0{,}23$. Die höhere Korrelation bei Ausschluß und die niedrigere Korrelation bei Einbeziehung der latenten normalgewichtigen Diabetiker in den Vergleich steht im Einklang mit den bisherigen Erkenntnissen, daß Übergewichtigkeit nur eine von mehreren Ursachen einer Insulinresistenz darstellt. Die Tatsache aber, daß auch bei Einbeziehung der latenten normalgewichtigen Diabetiker eine significante Korrelation nachweisbar war, beweist dagegen die Bedeutung der Übergewichtigkeit als Ursache der Resistenz. Der Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse mag darin liegen, daß unsere Patienten größere Unterschiede im Gewicht im Vergleich zur Körpergröße (Broca-Index 74-136%) und einen geringeren Grad der Glucoseintoleranz als die von REAVEN untersuchten aufwiesen.

Außerdem scheint der Broca-Index bzw. das rel. weight als Maßstab zur Charakterisierung der Übergewichtigkeit besser geeignet zu sein, als der Prozentsatz an Fettgewebe zum Gesamtkörpergewicht, da der Anteil des Fettgewebes am Glucoseumsatz des Gesamtkörpers höchstens 5% beträgt (7, 9) und das Muskelgewebe Übergewichtiger ebenfalls insulinresistent ist (48). Daneben sind ähnliche Änderungen der Insulinrezeptorenzahlen und Sensibilität an den Fettzellen übergewichtiger Ratten (41) auch an Lymphozyten (1, 2, 3) übergewichtiger Patienten beschrieben worden. Die Tatsache, daß diese Veränderungen nach Gewichtsreduktion reversibel waren (2, 3) ist ein Beweis dafür, daß die Gewebe bzw. zellulären Veränderungen, die mit steigender Fettsucht einhergehen, nicht nur die Fettzellen, sondern auch andere Körpergewebe betreffen.
Nach unseren Untersuchungen weisen demnach ein Teil der latenten Diabetiker und Übergewichtige eine periphere Insulinresistenz auf. Die Schwere der Insulinresistenz nimmt dabei mit dem Grad der Übergewichtigkeit zu.

4. Ursachen einer verminderten Empfindlichkeit des peripheren Gewebes auf Insulin.

Über die Ursachen des erhöhten Insulinbedarfs und der verminderten Wirksamkeit des Insulins bei Übergewichtigen und bei latenten Diabetikern ist nur wenig bekannt. Ein vermehrter prozentualer Anteil des weniger wirksamen Proinsulins (15), wie er durch DUCKWORTH und KITABCHI für jüngere und übergewichtige Diabetiker beschrieben wurde (13), oder anderer Insulinabkömmlinge mit geringerer biologischer Wirksamkeit, aber gleicher Affinität zum Insulinbindungsreagenz kann ebenso wenig wie möglicherweise unterschiedliche Insulinabbauraten für die von uns gemessenen erhöhten Resistenzwerte übergewichtiger Patienten und latenter Diabetiker verantwortlich sein, da das Plasmainsulin während der Bestimmung des Resistenzwerts außer dem Anteil der Basalsekretion aus exogen zugeführtem Insulin bestand und die Plasmainsulinspiegel bei allen drei Gruppen nahezu gleich hoch waren. Die Bildung von Anti-Insulin-Antikörpern bei Personen, die vorher nicht mit Insulin behandelt wurden, gilt als unwahrscheinlich (6), ebenso scheinen die insulinantagonistisch wirkenden Wachstums- und Nebennierenrinden-Hormone nur bei Acromegalie und Cushingsyndrom bzw. Behandlung mit Glucocorticoiden als diabetogene Faktoren von Bedeutung zu sein (6).
Eine metabolische Hemmung der Insulinwirkung durch erhöhte Konzentrationen freier Fettsäuren im Blut kann bei Übergewichtigen und latenten Diabetikern als Ursache der Insulinresistenz ausgeschlossen werden (63) und auch bei einer Erhöhung der Sexualsteroide im Blut (z.B. Behandlung mit Kontrazeptiva) ist das Auftreten eines latenten Diabetes nur bei bereits vorher gestörter Glucosetoleranz zu erwarten (24).

In den letzten Jahren sind mehrere Arbeiten erschienen, die eine verminderte Zahl von Insulinrezeptoren an Fettzellen übergewichtiger Ratten und Mäuse (15, 41) und Lymphozyten überge-

wichtiger Patienten (1, 2, 3) und normalgewichtiger Diabetiker (2, 40) beschrieben haben. Diese Veränderungen der Rezeptorenzahlen gehen mit einer Sensibilitätsminderung der Zellen gegenüber Insulin einher (16, 19), die bei übergewichtigen Patienten durch Gewichtsreduktion reversibel ist (2, 3, 54). Ob diese verminderte Insulinbindungsfähigkeit und Sensibilität der Zellen Ursache und Folge des Übergewichtigkeit und latenten Diabetes begleitenden Hyperinsulinismus darstellt, ist unklar. FREYCHET (15) und GAVIN (16) wiesen nach, daß chronisch erhöhte Insulinspiegel zu einer reversiblen Verringerung der Insulinrezeptorenzahlen der Zellen führen, GREY und KIPNIS (21) zeigten, daß der Hyperinsulinismus der Übergewichtigen zum Teil Folge diätetischer Faktoren ist und schlossen daraus, daß die Insulinresistenz übergewichtiger Personen einen adaptiven Prozeß zum Schutz vor Hypoglykämien darstellen könnte. ARCHER (2) berichtet dagegen von einer Patientin mit nur mildem Hyperinsulinismus aber ausgeprägter Insulinresistenz, die Insulinbehandlung erforderlich machte, bei der ebenso wie bei den von OLEFSKY und REAVEN untersuchten Diabetikern (40) die Reduzierung der Insulinrezeptorenzahlen ein primäres Phänomen darzustellen schien. Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang noch einmal die significanten Korrelationen beim Vergleich von Resistenzwert und Nüchternplasmainsulinspiegel (39) und Insulinfläche im oGTT (38, 42), die jedoch ebenfalls keinen Rückschluß auf die primäre Veränderung zulassen.

Ungeklärt ist weiterhin die Frage, ob die bei Übergewichtigkeit und einem Teil der latenten Diabetiker auftretende Insulinresistenz auf gleiche Ursachen zurückzuführen ist.
Bei Übergewichtigen führt bereits eine geringe Gewichtsreduktion zu einer Normalisierung der Plasmainsulinspiegel und zu einer deutlichen Verbesserung der Glucosetoleranz (6, 14, 27, 30, 33, 42, 54), die mit einer Verminderung der peripheren Insulinresistenz (42, 54) und einer Herabsetzung der Gluconeogenese in der Leber erklärt wird (27, 30). Die Insulin-

resistenz bei Übergewichtigen stellt also unabhängig davon, ob sie ein primärer Defekt oder eine Folge eines sich allmählich entwickelnden Hyperinsulinismus ist, eine reversible Änderung der Zelleigenschaften dar. Die bisher untersuchten Gruppen von normalgewichtigen Diabetikern mit nachgewiesener Insulinresistenz wiesen zwar ebenfalls erhöhte Nüchterninsulinwerte (17) bzw. erhöhte Insulinwerte auf orale Glucosebelastung (58) auf, eine Verbesserung der Empfindlichkeit des peripheren Gewebes auf Insulin nach Abnahme eines Hyperinsulinismus ist bei normalgewichtigen Diabetikern jedoch noch nicht beschrieben worden. Die Wiederherstellung der normalen Empfindlichkeit des Gewebes auf Insulin nach vorherigem Hyperinsulinismus bei normalgewichtigen Diabetikern würde die Annahme bestätigen, daß die Insulinresistenz bei Übergewichtigen und bei einem Teil der Diabetiker, bei dem sie auftritt, einen Adaptionsprozeß an einen bestehenden Hyperinsulinismus darstellt. Eine Sekretionsstörung im Sinne einer anfänglich verstärkten Insulinsekretion mit nachfolgender Erschöpfung der Zellen des Pankreas wäre dann als Ursache dieses Typs des Diabetikers wahrscheinlich.

Weitere Messungen der Insulinresistenz und der Insulinspiegel von latenten Diabetikern mit Hyperinsulinismus werden über einen längeren Zeitraum erforderlich sein, um diese Frage zu klären.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 23 Patienten der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg wurde die Empfindlichkeit des Muskel- und Fettgewebes auf Insulin bestimmt. Dabei wurden den Probanden 6 ug/min Adrenalin, 0,08 mg/min Propanolol, 50 mE/min . Insulin und 6 mg/kg Körpergewicht min Glucose über einen Zeitraum von 150 Minuten infundiert. Dadurch wird die endogene Insulinsekretion bis auf eine persistierende Basalsekretion gehemmt und konstante Blutzucker- und Plasmainsulinniveaus werden erreicht. Da die Plasmainsulinniveaus durch die Zufuhr exogenen Insulins bei allen Patienten nahezu gleich hoch sind, ist die Höhe des Blutzuckerniveaus ein Maß für den Grad der Empfindlichkeit des Gewebes auf Insulin.
Die Patienten wurden aufgrund ihres Broca-Indexes und eines oralen Glucosetoleranztests in normalgewichtige Stoffwechselgesunde (10), normalgewichtige latente jugendliche Diabetiker (8) und in übergewichtige Probanden (5) unterteilt. Gegenüber der Kontrollgruppe mit einem Blutzuckerniveau von 58,4 $\pm$ 17,4 mg/100 ml* (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) wiesen sowohl die latenten normalgewichtigen Diabetiker mit einem Blutzuckerniveau von 166 $\pm$ 55,7* mg/100 ml als auch die Gruppe der Übergewichtigen mit einem Blutzuckerniveau von 217,7 $\pm$ 87,3* mg/100 ml eine signifikant verminderte Empfindlichkeit des Muskel- und Fettgewebes (= Insulinresistenz) gegenüber Insulin auf. Der Grad der Insulinresistenz des Gewebes korreliert bei Stoffwechselgesunden und Übergewichtigen und bei allen untersuchten Patienten einschließlich der latenten normalgewichtigen Diabetiker signifikant mit dem Grad der Übergewichtigkeit gemessen in Broca-Index und mit der Höhe der Insulinantwort auf eine orale Glucosebelastung. Mit zunehmendem Übergewicht nimmt demnach die Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber Insulin ab. Unklar ist noch, ob die erhöhten Insulinwerte der Übergewichtigen auf eine orale Glucosebelastung Folge dieser herabgesetzten

Empfindlichkeit sind, oder ob der Hyperinsulinismus die primäre Fehlleistung ist und die Abnahme der Sensibilität des Gewebes gegen Insulin einen adaptiven Prozeß dazu darstellt.
Ebenso ungeklärt ist die Ursache der Insulinresistenz, die bei einem Teil der latenten normalgewichtigen Diabetiker auftritt. Die von uns untersuchten Diabetiker wiesen zwar ebenfalls erhöhte Nüchterninsulinspiegel und eine erhöhte Insulinantwort auf die orale Glucosebelastung auf, wie bei den übergewichtigen Probanden ist es jedoch unklar, ob dies Folge oder Ursache der verminderten Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber Insulin ist.

Literatur:

1. ARCHER, J.A., GORDON, P. GAVIN, J.R., LESNIAK, M.A., ROTH, J.:
Insulin Receptors in Human Circulating Lymphocytes: Application to the Study of Insulin Resistance in Man.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 36(1973)627-633

2. ARCHER, J.A., GORDON, P., GAVIN, J.R., NEVILLE, D.M., MARTIN M.M., ROTH, J.:
Insulin Receptor Deficiency States in Man: Two Clinical Forms.
J.Clin.Invest.52 (1973)4a(Abstr)

3. ARCHER, J.A., GORDON, P., ROTH, J.:
Defect in Insulin Binding to Receptors in Obese Man.
J.Clin.Invest.55(1975)166-174

4. BAGDADGE, J.D., BIERMAN,E.L., PORTE, D.Jr.:
The Significance of Basal Insulin Levels in the Evaluation of the Insulin Response to Glucose in Diabetic and Non-diabetic Subjects.
J.Clin.Invest.46(1967)1549-1557

5. BECK, P.,SCHALCH, D.S.,PARKER, M.L., KIPNIS,D.M., DAUGHADAY,W.H.:
Correlative Studies of growth hormone and insulin plasma concentrations with metabolic abnormalities in acromegaly.
J.Lab&Clin.Med. 66(1965)366-379

6. BERSON, S.A.,YALOW,R.S.:
Some Current Controversies in Diabetes Research.
Diab.14(1965)549-572

7. BJÖRNTOP,P.,BERCHTHOLD,P.,HOLM,J.,LARSSON,B.:
The Glucose Uptake of Human Adipose Tissue in Obesity.
Europ.J.Clin.Invest.1,(1971)480-485

8. BJÖRNTORP,P.,BERCHTOLD,P.,TIBBLIN,G.:
Insulin Secretion in Relation to Adipose Tissue in Men.
Diab.20(1971)65-70

9. BJÖRNTOP,P.,KROTKIEWSKI,M.,LARSSON,B.,SOMLO-SZÜCS,Z.:
Effects of Feeding States on Lipid Radioactivity in Liver, Muscle and Adipose Tissue after Injection of Labelled Glucose in the Rat.
Acta Physiol.Scand.80(1970)29-38

10. CHILES, R., TZAGOURNIS, M.:
Excessive Serum Insulin Response to Oral Glucose in Obesity and Mild Diabetes.
Diab.19(1970)458-464

11. CROFFORD,O.B.:
The Uptake and Inactivation of Native Insulin by Isolated Fat Cells.
J.Biol.Chem. 243(1968)362-369

12. DANOWSKY,T.S.,KHURANA,R.C.,NOLAN,S.,STEPHAN,T.,GEGICK,C.G., CHAE,S.,VIDALON,C.:
Insulin Patterns in Equivocal Glucose Tolerance Tests (Chemical Diabetes)
Diab.22(1973)808-812

13. DUCKWORTH,W.C., KITABCHI,A.E.:
Direct Measurement of Plasma Proinsulin in Normal and Diabetic Subjects.
Amer.J.Med.53(1972)418-427

14. EL-KHODARY,A.Z.,BALL,M.F.,OWEISS,I.M.,CAMARY,J.J.:
Insulin Secretion and Body Composition in Obesity.
Metabolism 21(1972)641-655

15. FREYCHET,P.:
Recent Studies on Insulin-Receptor Interactions.
Israel J.Med.Sci.11(1975)679-686

16. GAVIN,J.R.,ROTH,J.,NEVILLE,D.M.,DeMEYTS,P.,BUELL,D.N.:
Insulin-Dependet Regulation of Insulin Receptor Concentrations: A Direct Demonstration in Cell Culture.
Proc.Nat.Acad.Sci.USA 71(1974)84-88

17. GINSBERG,H.,KIMMERLING,G.,OLEFSKY,J.M.,REAVEN,G.M.:
Demonstration of Insulin Resistance in Untreated Adult Onset Diabetic Subjects with Fasting Hyperglycemia.
J.Clin.Invest.55(1975)454-461

18. GINSBERG,H.,OLEFSKY,J.M.,REAVEN,G.M.:
Further Evidence that Insulin Resistance Exists in Patients with Chemical Diabetes.
Diab.23(1974)674-678

19. GLIEMANN,J.,GAMMELTOFT,S.,VINTEN,J.:
Insulin Receptors in Fat Cells.
Israel J.Med.Sci.11(1975)656-663

20. GÓMEZ,F.,JEQUIER,E.,CHABOT,V.,BÜBER,V.,FELBER,J.-P.:
Carbohydrate and Lipid Oxidation in Normal Human Subjects: Its Influence on Glucose Tolerance and Insulin Response to Glucose.
Metabolism 21(1972)381-391

21. GREY,N.,KIPNIS,D.M.:
Effect of Diet Composition on the Hyperinsulinemia of Obesity.
New Eng.J.Med.285(1971)827-831

22. HALES,C.N.,RANDLE,P.J.:
Immunoassay of Insulin with Insulin-Antibody Precipitate.
Biochem.J.88(1963)137-146

23. HAUSMANN,L.:
Radioimmunologische Insulinbestimmung für die Klinik.
Diagnostik 7(1974)21-23

24. HAUSMANN,L., KAFFARNIK,H.:
Einfluß von Ovulationshemmern auf den Glucosestoffwechsel.
Dtsch.med.Wschr.100(1975)1703-1709

25. HAUSMANN,L.,KLÄHN,D.,KLIMEK,J.,KAMFARNIK,H.:
Basale und reaktive Proinsulin- und Insulinsekretion bei Frauen mit Übergewicht.
Dtsch.med.Wschr.100(1975)284-292

26. IVERSON,J.:
Adrenergic Receptors and the Secretion of Glucagon and Insulin from the Isolated, Perfused Canine Pancreas.
J.Clin.Invest.52(1973)2102-2116

27. JACKSON,R.A.,MOLONY,M.,LOWY,C.,WRIGHT,A.D.,HARTOG,M., FILKINGTON,T.R.E.,FRASER,T.R.:
Differences Between Metabolic Responses to Fasting in Obese Diabetic and Obese Nondiabetic Subjects.
Diab.20(1971)214-227

28. JACOT,J.P., ZUPPINGER,K.A.,JOSS,E.E.,DONATH,A.:
Evidence for Two Types of Juvenile Obesity on the Basis of Body Composition and Insulin Release Following Small Doses of Glucose.
Klin.Wschr.51(1973)1109-1114

29. KALKHOFF,R.,FERROU,C.:
Metabolic Differences Between Obese Overweight and Muscular Overweight Men.
New Eng.J.Med.284(1971)1236-1239

30. KALKHOFF,R.,KIM,H.J.,CERLETTY,J.,FERROU,C.A.:
Metabolic Effects of Weight Loss in Obese Subjects.
Diab.20(1971)83-91

31. KARAM,J.H.,CHING,K.N.,BURRIL,K.,SCHMID,F.G.,GRODSKY,G.M.:
Stepwise Stimulation of Insulin Secretion: Evidence for Multicompartmentalization and Multiphasic Insulin Release in Man.
Diab.20(1971)323

32. KARAM,J.H.,GRODSKY,G.M.,FORESHAM,P.H.:
Excessive Insulin Response to Glucose in Obese Subjects as Measured by Immunochemical Assay.
Diab.12(1963)197-204

33. KARAM,J.H., GRODSKY,G.M.,PAVLATOS,F.Ch.,FORSHAM,P.H.:
Critical Factors in Excessive Serum-Insulin Response to Glucose.
Lancet (1965)286-289

34. KREISBERG,R.A.,BOSHELL,B.R.,DI PLACIDO,J.,ROLDAM,R.F.:
Insulin Secretion in Obesity.
New Eng.J.Med.276(1967)314-319

35. LERNER,R.L.,PORTE,D.Jr.:
Acute and Steady-State Insulin Response to Glucose in Nonobese Diabetic Subjects.
J.Clin.Invest.51(1972)1624-1631

36. LUFT,L.,CERASI,E.,HAMBERGER,C.A.:
Studies of the Pathogenesis of Diabetes in Acromegaly.
Acta Endocr.(Kbh)56(1967)593-607

37. MELANI,F.:
Die radioimmunologische Bestimmung des Insulins.
Handbuch des Diabetes mellitus.Bd.II 69-103.
J.F.Lehmann Verlag, München 1971

38. OLEFSKY,J.M.,FARQUHAR,J.W.,REAVEN,G.M.:
Reappraisal of the Role of Insulin in Hypertriglyceridemia.
Amer.J.Med.57(1974)551-560

39. OLEFSKY,J.,FARQUHAR,J.W.,REAVEN,G.M.:
Relationship Between Fasting Plasma Insulin Level and Resistance to Insulin-Mediated Glucose Uptake in Normal and Diabetic Subjects.
Diab.22(1973)507-513

40. OLEFSKY, J.M.,REAVEN, G.M.:
Decreased Insulin Binding to Lymphozytes from Diabetic Subjects.
J.Clin.Invest.54(1974)1323-1328

41. OLEFSKY,J.M.,REAVEN,G.M.:
Effects of Age and Obesity on Insulin Binding to Isolated Adipocytes.
Endocrinology 96(1975)1486-1498

42. OLEFSKY, J., REAVEN, G.M.,FARQUHAR, J.W.:
Effects of Weight Reduction on Obesity.
J.Clin.Invest 53(1974)64-76

43. PERLEY, M., KIPNIS, D.M.:
Effect of Glucocorticoids on Plasma Insulin.
New Eng.J.Med.274(1966)1237-1241

44. PERLEY, M., KIPNIS,D.M.: Plasma Insulin Response to Glucose and Tolbutamide of Normal Weight and Obese Diabetic and Nondiabetic Subjects.
Diab.15(1966)867-874

45. PERLEY, M.J.,KIPNIS,D.M.:
Plasma Insulin, Responses to Oral and Intravenous Glucose: Studies in Normal and Diabetic Subjects.
J.Clin.Invest.46(1967)1954-1962

46. PORTE,D.Jr.: A Receptor Mechanism for the Inhibition of Insulin Release by Epinephrine in Man.
J.Clin.Invest. 46(1967) 86-94

47. PORTE,D.Jr.,SEATTLE,M.D.:
Beta Adrenergic Stimulation of Insulin Release in Man.
Diab.16(1967)150-155

48. RABINOWITZ,D.,ZIERLER,K.L.:
Forearm Metabolism in Obesity and its Response to Intraarterial Insulin. Characterization of Insulin Resistance and Evidence for adaptive Hyperinsulinism.
J.Clin.Invest.41(1962)2173-2181

49. RANDLE,P.J., HALES,C.N., GARLAND,P.B., NEWSHOLME,E.A.:
The Glucose Fatty Acid Cycle. Its Role in Insulin Sensitivity and the Metabolic Disturbances of Diabetes Mellitus.
Lancet (1963)785-789

50. REAVEN,G.M., FARQUHAR,J.W.:
Steady State Plasma Insulin Response to Continues Glucose Infusion in Normal and Diabetic Subjects.
Diab.18(1969)273-279

51. REAVEN,G.M., SHEN,S.W., SILVERS,A., FARQUHAR,J.W.:
Is there a Delay in the Plasma Insulin Response of Patients with Chemical Diabetes Mellitus?
Diab.20(1971)416-423

52. REAVEN,G.M., MILLER,R.:
Study of the Relationship Between Glucose and Insulin Responses to an Oral Glucose Load Man.
Diab.17(1968)560-569

53. SACHS,L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1969

54. SALANS,L.B., KNITTLE,J.L., HIRSCH,J.:
The Role of Adipose Cell Size and Adipose Tissue Insulin Sensitivity in the Carbohydrate Intolerance of Human Obesity.
J.Clin.Invest.47(1968)153-165

55. SCHMIDT,F.H.:
Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden.
Internist 4(1963)554-559

56. SCHMIDT,F.H.:
Methoden der Harn- und Blutzuckerbestimmung.
Handbuch des Diabetes mellitus Bd. II, 912-946
J.F.Lehmanns Verlag München 1971

57. SELTZER,H.S.,ALLEN,W.,HERRON,A.L.,BRENNAN,M.T.:
Insulin Secretion in Response to Glycemic Stimulus: Relation of Delayed Initial Release to Carbohydrate Intolerance in Mild Diabetes Mellitus.
J.Clin.Invest.16(1967)323-335

58. SHEN,S.W.,REAVEN,G.M., FARQUHAR,J.W.:
Comparison of Impedance to Insulin-Mediated Glucose Uptake in Normal Subjects and in Subjects with Latent Diabetes.
J.Clin.Invest.49(1970)2151-2160

59. SPECALLY,W.N., GOETZ,F.C.:
Plasma Insulin in Normal Late Pregnancy.
New Eng.J.Med.268(1963)988-990

60. STEIN,M., KIPNIS,D.M., DAUGHADAY,W.H.:
The effect of human growth hormone on plasma insulin dynamics in man.
J.Lab & Clin.Med.60(1962)1022

61. WERNER,W., REY,H.G., WIEHINGER,H.:
Über die Eigenschaften eines neuen Chromogens für die Blutzuckerbestimmung nach der GOD/POD Methode.
Z.analyt.Chem.252(1970)224-228

62. YALOW,R.S., BERSON,A.:
Immunoassay of Endogenous Plasma Insulin in Man.
J.Clin.Invest.39(1960)1157-1175

63. YALOW,R.S., GLICK,S.M., ROTH,J., BERSON,S.A.
Plasma Insulin and Growth Hormone Levels in Obesity and Diabetes.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 131(1965)357-373

64. YES,S.S.C., VELA,P.: Effects of Contraceptive Steroids on Carbohyrate Metabolism.
J.Clin.Endocrinol.Metab.28(1968)1564-1570

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. habil Lothar Hausmann für die Überlassung des Themas und für seine ständige Bereitschaft zu Rat und Unterstützung.
Mein Dank gilt auch Herrn Zöfel vom Rechenzentrum der Universität für die Unterstützung bei den statistischen Berechnungen.

Lebenslauf

Am 26.3.1951 wurde ich als Sohn des Bauingenieurs Julius Mecke und seiner Ehefrau Charlotte Mecke in Marburg geboren. Von 1957 bis 1960 besuchte ich die Grundschule in Marburg und war anschließend bis 1970 Schüler des Gymnasiums "Martin-Luther-Schule", an dem ich die Reifeprüfung ablegte.
Im Sommersemester 1971 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg. Im Sommer 1973 bestand ich das Vorphysikum und ein Jahr darauf das Physikum. Seit dem Wintersemester 1974 studiere ich als Kandidat der Medizin an der hiesigen Universität.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Arndt, Bode, Buchholz, Büsing, Daume, Dennhardt, Dimroth, Dittrich, Egbring, Exner, Friederich, Ganz, Geus, Graul, Habermehl, Haberich, Hamelmann, Hardewig, Hausmann, Hennessen, Hensel, Hort, Huch, Jacob, Klaus,Kaffarnik, Karlson, Koecke, Koransky, Lange, Lehmann, Mannheim, Maroske, Martini, Multsch, Petry, Pots, Rodeck, Rohen, Schaumlöffel, Schmitz-Moormann, Schulte-Hermann, Siegert, Sodomann, Straub, Stutte, Walcher, Welge-Lüssen, Wendt, Wesemann, Wiegandt, Willenbockel.